A. Hufschmidt C.H. Lücking

616.8
H91

NEUROLOGIE INTEGRALĂ

DE LA SIMPTOM LA TRATAMENT

III 267.592

Editura POLIROM

BIOS

616.8
H91

287372

A. Hufschmidt **C.H. Lücking**

(coordonatori)

NEUROLOGIE INTEGRALĂ

De la simptom la tratament

Traducere coordonată de Prof. Dr. C.D. Popescu

Cuvânt înainte de Prof. Dr. C. Stanciu

038846
B.C.U. - IASI

ACU

POLIROM
2002

Cuvânt înainte

Oraşele universitare Iaşi şi Freiburg au fost caracterizate dintotdeauna de atmosfera propice dezvoltării ştiinţei şi culturii. La Congresul naturaliştilor desfăşurat în anul 1838 în oraşul Freiburg, medicul ieşean I. Chihac amintea de "nădejdea de a se deschide la Iaşi un curs de chirurgie".

După câţiva ani, având ca precedent şcoala de chirurgie condusă de Dr. N. Negură, a fost înfiinţată la Iaşi Facultatea de Medicină, care de mai bine de 120 de ani pregăteşte specialişti ce şi-au confirmat valoarea oriunde au lucrat.

Începând cu anul 1970, relaţiile dintre actuala Universitate de Medicină şi Farmacie din Iaşi şi Universitatea din Freiburg s-au amplificat, contribuind la o mai bună cunoaştere a medicinei româneşti şi germane.

În decursul ultimilor ani relaţiile s-au consolidat, iar cooperarea a devenit mai complexă. Un număr însemnat de cadre didactice şi studenţi de la universitatea noastră au fost cuprinşi în programele de schimburi bilaterale, contribuind la o mai bună cunoaştere reciprocă.

U.M.F. "Gr.T. Popa" Iaşi a acordat titlul de Doctor Honoris Causa mai multor personalităţi medicale de la Universitatea Freiburg, asigurându-se în acest fel recunoaşterea unor valori europene şi a performanţelor medicinii germane.

Într-un astfel de context traducerea şi editarea unei monografii de neurologie având drept coordonatori pe Prof. Dr. A. Hufschmidt şi C.H. Lücking constituie un eveniment care întăreşte legăturile dintre universităţile noastre.

Această carte se adresează specialiştilor neurologi, neurochirurgi, studenţilor şi rezidenţilor, asigurând o informare rapidă şi complexă.

Ediţia în limba română realizată de colectivul de medici de la Clinica de Neurologie a Spitalului Clinic de Recuperare Iaşi subliniază în plus caracterul universal al medicinei, îndemnând la repetarea unor astfel de iniţiative.

Prof. Dr. C. Stanciu
Rector al U.M.F. "Gr.T. Popa" Iaşi

Prefaţă

Cunoştinţele de neurologie clinică au progresat mult în ultimele trei-patru decenii, în acest domeniu existând perspective remarcabile. Dificultatea aplicării informaţiilor tot mai vaste în practica de zi cu zi face extrem de bine venită apariţia unui manual concis.

"Neurologie compact" este scrisă de un grup de medici neurologi ai Spitalului Universitar din Freiburg, Germania. Autorii au folosit vasta lor experienţă în domeniul cercetării şi al practicii clinice. Manualul încearcă să includă, în mod concis, sindroamele neurologice împreună cu detalii de epidemiologie, etiofiziopatologie, diagnostic diferenţial, precum şi strategii terapeutice.

Prima ediţie a apărut în 1996 iar manualul a fost republicat în 1999, a doua ediţie fiind reactualizată şi îmbunătăţită. În 2002 va apărea a treia ediţie.

Editorii germani sunt deosebit de impresionaţi de traducerea "Neurologie compact" în limba română. Aceasta reprezintă dovada unei trainice şi fructuoase colaborări între clinicile universitare din Iaşi şi cele din Freiburg. De ambele părţi există dorinţa de a promova însuşirea cunoştinţelor de neurologie clinică. Mulţumim editorilor români pentru traducerea amănunţită şi atentă a cărţii şi dorim noii surori gemene a autenticei "Neurologie compact" o largă acceptare şi influenţă de durată în literatura de specialitate din România.

C.H. Lücking **A. Hufschmidt**

CUPRINS

1 Simptome şi sindroame 1
1.1 Tulburări de conştienţă 1
1.1.1 Generalităţi 1
1.1.2 Sindromul diencefalic 2
1.1.3 Sindromul mezencefalic 2
1.1.4 Sindromul bulbar 2
1.1.5 Sindromul apalic 3
1.1.6 Mutismul akinetic 4
1.1.7 Sindrom *locked-in* 4
1.2 Sindroame neuropsihologice 5
1.2.1 Tulburări de orientare 5
1.2.2 Disfuncţie central-executivă (tulburări de atenţie, concentrare şi psihomotorii) 5
1.2.3 Disfuncţie frontală 5
1.2.4 Tulburări de memorie (amnezie) ... 6
1.2.5 Afazia 8
1.2.6 Tulburări de vorbire 10
1.2.7 Apraxie 11
1.2.8 Tulburări de prelucrare vizual-spaţială 12
1.2.9 Neglijarea 12
1.2.10 Sindromul de lob occipital 13
1.2.11 Agnozie vizuală 13
1.2.12 Sindroame de deconectare interemisferică 14
1.2.13 Sindromul Klüver-Bucy 15
1.2.14 Demenţă 15
1.3 Psihosindroame organice 16
1.3.1 Privire de ansamblu 16
1.3.2 Psihosindromul organic acut 16
1.3.3 Psihosindrom organic cronic 17
1.4 Sindromul cerebelos 18
1.4.1 Generalităţi 18
1.4.2 Sindroame cerebeloase 18
1.5 Simptome şi sindroame motorii 18
1.5.1 Definiţie 18
1.6 Tulburările mişcărilor oculare 20
1.6.1 Privire de ansamblu : tulburări centrale importante ale motilităţii oculare 20
1.6.2 Pareza privirii 20
1.6.3 Oftalmoplegia internucleară 21
1.6.4 Opsoclonus 21
1.6.5 *Skew deviation* – deviaţie strabică ... 22
1.6.6 Sindromul Moebius 22
1.6.7 Sindromul Duane 22
1.6.8 Apraxie oculomotorie 22
1.6.9 Privire de ansamblu : forme patologice importante de nistagmus .. 23
1.7 Tulburări ale mişcării pleoapelor 24
1.7.1 Fiziologia mişcărilor pleoapelor 24
1.7.2 Ptoza 24
1.7.3 Retracţia pleoapei 24
1.7.4 Tulburări supranucleare (premotorii) ale mişcărilor pleoapelor 25
1.8 Vertijul 25
1.8.1 Generalităţi 25
1.8.2 Vertijul poziţional benign paroxistic .. 26
1.8.3 Criză acută vestibulară (Apoplexia labyrinthi) / nevrita vestibulară 27
1.8.4 Vertij fobic 27
1.8.5 Boala Menière 28
1.9 Sindroame spinale 28
1.9.1 Sindromul căilor piramidale 28
1.9.2 Sindromul cordoanelor posterioare 29
1.9.3 Sindromul cordonului antero-lateral . 29
1.9.4 Sindromul cornului anterior 30
1.9.5 Sindromul cornului posterior 30
1.9.6 Sindromul centromedular 30
1.9.7 Sindromul Brown-Séquard 30
1.9.8 Sindromul secţiunii transverse 30
1.9.9 Sindromul conului medular 31
1.9.10 Sindromul cozii de cal 31

2 Boli neurologice 32
2.1 Boli cerebrovasculare 32
2.1.1 Sindroame vasculare 32
A. coroidiană anterioară 32
A. cerebrală anterioară 32
A. cerebrală mijlocie 32
A. cerebrală posterioară 33

A. bazilară / A. vertebrală 33
Arterele cerebeloase 35
Paralizia pseudobulbară 35
2.1.2 Ischemia cerebrală 36
Accidentul vascular ischemic 36
2.1.3 Tipuri de infarct 44
Infarctul teritorial 44
Infarct progresiv 45
Infarctul malign al arterei cerebrale mijlocii 45
Atacul ischemic hemodinamic 45
Infarctul lacunar 46
Encefalopatia arteriosclerotică subcorticală (boala Binswanger) 46
Encefalopatia acută hipertensivă 47
Sindromul de hiperperfuzie 47
Leucoencefalopatia posterioară reversibilă 48
Atacul ischemiac în teritoriul vertebro-bazilar 48
Sindromul Wallenberg 48
Infarctul cerebelos 48
Tromboza bazilară 49
Sindromul terminaţiei bazilare 50
Sindromul de furt subclavicular 50
Criza ischemică venoasă 51
Tromboze sinusale aseptice 51
Tromboza venelor corticale/Tromboza venelor pontine 52
Tromboza venelor cerebrale profunde ... 52
Tromboze sinusale septice 52
2.1.4 Hemoragii intracraniene 53
Hemoragia intracerebrală supratentorială 53
Hemoragie infratentorială 54
Hemoragia subarahnoidiană 55
Hemoragia subarachnoidiană neanevrismală 57
Spasme 58
2.2 Etiologia infarctelor cerebrale. Boli vasculare şi tulburări de coagulare .. 59
2.2.1 Embolii cardiace 59
Generalităţi 59
Endocardită bacteriană subacută 59
2.2.2 Macroangiopatii 59
Ateroscleroză 59
Disecţia de arteră carotidă 60
Disecţia arterei vertebrale 60
Disecţia aortei 60
Displazie fibromusculară 61
Boala Moya-Moya 61
2.2.3 Malformaţii vasculare 61
Angiom arteriovenos 61
Cavernom 62
Angiom capilar 63
Angiom venos 63
Malformaţie arteriovenoasă durală (fistula durală, fistule AV) 63
Anevrismele cerebrale 64
Boala Osler (telangectazie hemoragică ereditară) 65
2.2.4 Microangiopatii 65
Angiopatie amiloidotică cerebrală 65
Sindrom CADASIL 66
2.2.5 Vasculite 67
Generalităţi 67
Poliartrită 68
Vasculită Churg-Strauss 69
Granulomatoză Wegener 70
Arterita temporală, arterita craniană, arterita cu celule gigante 70
Vasculită Takayasu 71
Angeita primară a SNC, vasculită granulomatoasă a SNC 72
Vasculite din colagenoze 72
Artrita reumatoidă 72
Lupusul eritematos sistemic 73
Vasculite SNC induse de droguri 73
2.2.6 Tulburări ale coagulării 74
Generalităţi 74
Deficit ereditar de inhibitori de coagulare 74
Tulburări ereditare ale fibrinolizei 75
Sindromul anticorpilor antifosfolipidici 75
Sindromul Sneddon 76
Trombocitopenie indusă de heparină tip I 76
Trombocitopenie indusă de heparină tip II 76
Pupura trombotică trombocitopenică (Pupura Moschkowitz) 77
2.3 Bolile infecţioase şi inflamatorii 77
2.3.1 Infecţii cu viruşi 77
Meningită/Meningoencefalită virală 77
Meningoencefalita de vară timpurie ... 79
Infecţii cu enterovirus 79
Sindrom Post-Polio 80
Encefalita herpetică 81
Zoster (herpes zoster) 81
Encefalita citomegalică 82
Encefalita rujeolică acută 83

Encefalita rujeolică cu incluzii 83
Panencefalită sclerozantă subacută 84
Turbarea (Rabia, Lyssa) 84
Infecţii HIV/AIDS 85
Leucoencefalopatie multifocală progresivă 87
Afectările cerebeloase 88
Boli neurologice în relaţii de dependenţă în timp de vaccinări 88
2.3.2 Infecţii bacteriene 90
Meningită bacteriană/ Meningoencefalită : generalităţi 90
Meningită meningococică 93
Meningită pneumococică 93
Abces cerebral 93
Encefalită de focar septico-embolică 95
Encefalită de focar septico-metastatică 96
Encefalopatia septică 96
Meningită tuberculoasă 96
Listerioza 97
Febră-Q 98
Borrelioză 98
Neuroborrelioza acută 99
Neuroborrelioza cronică 100
Neurolues 100
Boala Whipple 101
Tetanos 102
Botulismul 102
2.3.3 Infecţii cu ciuperci 103
Privire generală 103
Candidoze ale SNC 104
Criptococoza SNC 104
Aspergiloza SNC 104
2.3.4 Infecţii cu protozoare 105
Toxoplasmoza SNC 105
Malaria 105
2.3.5 Parazitoze 106
Cisticercoza 106
Echinococoza 107
2.3.6 Boli cauzate de prioni 108
Boala Creutzfeldt-Jakob 108
Variantă a bolii Creutzfeldt-Jakob 108
Sindrom Gerstmann-Straussler 109
Insomnia familială fatală 109
2.3.7 Meningite şi encefalite aseptice .. 109
Meningită aseptică 109
Boala Boeck (sarcoidoză) 110
Boala Behçet 111
Meningită Mollaret 112
Encefalită Rasmussen 112
Encefalopatie Hashimoto 112
2.4 Boli demielinizante 113
Scleroza multiplă 113
Nevrita retrobulbară 117
Neuromielita optică 117
Scleroza difuză (boala Schilder) 117
Encefalomielita acută diseminată 117
Mieloopticoneuropatia subacută 118
2.5 Sindroame paraneoplazice 118
Generalităţi 118
Encefalita limbică 120
Encefalita de trunchi cerebral 120
Neuropatia senzitivă subacută 121
Neuropatia autonomă 121
Sindromul opsoclonus-mioclonus 121
Degenerescenţa cerebeloasă paraneoplazică 122
Retinopatia paraneoplazică 122
Sindromul Stiffman 123
Sindromul Lambert-Eaton 123
2.6 Tumori 124
Generalităţi 124
2.6.1 Tumori neuroepiteliale 128
Astrocitomul gradul II OMS 128
Astrocitomul anaplastic gradul III OMS, glioblastomul gradul IV OMS 129
Oligodendrogliomul gradul II şi III OMS 130
Ependimomul gradul II OMS şi ependimomul anaplastic gradul III OMS 131
Meduloblastomul gradul IV OMS ... 131
2.6.2 Tumori ale tecilor nervilor 132
Neurinomul de acustic gradul I OMS (tumoră a unghiului ponto-cerebelos) . 132
2.6.3 Tumori ale meningelui 133
Meningiomul gradul I-III OMS 133
2.6.4 Limfoame ale SNC 133
Limfomul non-Hodgkinian primar al SNC 133
Manifestări ale SNC în cadrul limfoamelor sistemice non-Hodgkiniene 135
Boala Hodgkin a SNC 135
2.6.5 Alte tumori 135
Adenomul hipofizar gradul I OMS ... 135
Prolactinomul 137
Tumori producătoare de STH 137
Tumori producătoare de ACTH 137
Tumori hipofizare inactive hormonal 138
Necroze acute a hipofizei 138

Craniofaringiomul gradul I OMS 138
2.6.6 Metastaze 138
Metastazele cerebrale 138
Metastazele spinale 140
Meningita neoplazică 140
2.7 Boli cu manifestări paroxistice 141
2.7.1 Epilepsia 141
Generalităţi 141
Probleme speciale 145
Epilepsii infantile 146
Epilepsia de lobi temporali 146
Epilepsia de lobi frontali 147
Epilepsia de lobi parietali 147
Epilepsia lobilor occipitali 147
Epilepsii reflexe 147
Epilepsia *grand mal* de trezire 147
2.7.2 Crize neepileptice 148
Sincope 148
Drop attack 149
Tetania 149
Acesele de trunchi cerebral 149
2.8 Tulburări asociate somnului şi tulburări respiratorii 150
Narcolepsia 150
Sindromul obstructiv al apneei de somn 150
Sindromul primar al apneei de somn 151
Hipersomnia periodică 151
2.9 Boli degenerative 152
2.9.1 Boli degenerative cu sindrom principal demenţă 152
Generalităţi 152
Boala Alzheimer 152
Demenţă de tip frontal (Boala Pick) .. 155
Atrofii cerebrale lobare 156
Boala corpusculilor Lewy 157
2.9.2 Boli degenerative cu sindrom principal epilepsia 158
Epilepsia mioclonică progresivă 158
Epilepsia mioclonică, tip Unverricht-Lundborg 158
Epilepsia mioclonică, tip Lafora 158
2.9.3 Boli degenerative cu sindrom principal ataxia 159
Generalităţi 159
Boala Friedreich 159
Ataxie cerebeloasă autosomal dominantă (boală None-Marie-Menzel) 160
Ataxii cerebeloase idiopatice 161
Ataxia telangectatica (Louis-Bar) 161
2.9.4 Boli degenerative cu sindrom principal deficitul motor sau atrofia musculară 162
Scleroză laterală amiotrofică 162
Atrofii musculare spinale 163
Scleroză laterală primară 164
Paralizie spinală spastică familială ... 165
2.10 Boli ale ganglionilor bazali 165
Generalităţi 165
2.10.1 Boli cu sindrom akinetic-rigid .. 165
Boala Parkinson 165
Sindrom Steele-Richardson-Olszewski (paralizia supranucleară progresivă) .. 170
Atrofia multisistemică 172
Degenerescenţă corticobazală 173
Calcificări bilaterale striopalidodentate (boala Fahr) 174
2.10.2 Boli cu mişcări involuntare 174
Boala Huntington 174
Sindrom de neuroacantocitoză 176
Corea nimor (Sydenham) 176
Diskinezii paroxistice 176
Hemibalismul 177
Sindromul "Startle" 177
Sindromul picioarelor neliniştite 178
Mişcările periodice ale picioarelor în somn 178
Distonii 179
Distonia generalizată/distonie la torsiune 179
Distonii sensibile L-DOPA (Segawa) ... 180
Distonii focale/segmentale 180
Blefarospasm 180
Distonie oromandibulară (sindrom Meige) 181
Torticolis spasmodic 181
Distonii secundare 181
Diskinezie tardivă 182
Boala Wilson 182
Distrofie neuroaxonală coreoatetozică (boala Hallerworden-Spatz) 184
Tremor esenţial 184
Mioclonii 185
Sindrom Lance-Adams 185
Mioclonie esenţială 186
Ticuri 186
Sindromul Gilles de la Tourette 186
2.11 Boli ale măduvei spinării 187
Generalităţi 187
Mielită 188
Mielopatie cervicală 189

Siringomielie 190
Ischemie spinală acută 191
Malformaţii spinale arteriovenoase .. 193
Mielomalacie angiodisgenetică..... 193
Mielopatia de iradiere 194
Arahnoidita..... 194
Tumori spinale 194
2.12 Malformaţii şi tulburări dobândite perinatal 195
2.12.1 Sindroame neurocutane (Facomatoze) 195
Neurofibromatoză (boala Recklinghausen) 196
Scleroză tuberoasă (boala Borneville-Pringle) 196
Angiomatoza encefalofacială (sindrom Sturge-Weber) 197
Sindrom von Hippel-Lindau..... 198
Sindrom Klippel-Traunauy 198
Melanoze neurocutane 199
2.12.2 Tulburări de dezvoltare ale encefalului 199
Tulburări de migrare 199
Porencefalie 199
Agenezia corpului calos 199
2.12.3 Malformaţii disrafice 199
Anencefalie..... 199
Meningoencefalocel 200
Spina bifida 200
Sindrom Dandy-Walker..... 200
Malformaţii Arnold-Chiari 201
Craniostenoze..... 201
2.12.4 Anomalii ale joncţiunii craniocervicale 202
Platibazia 202
Occipitalizarea atlasului 202
Impresiunea bazilară 202
Sindrom Klippel-Feil..... 202
2.12.5 Tulburări dobândite perinatal ... 203
Paralizii cerebrale infantile 203
2.13 Tulburări de circulaţie ale LCR ... 204
Hidrocefalia cu presiune normală 204
Pseudotumora cerebrală 205
Sindromul de hipotensiune idiopatică a LCR 206
2.14 Boli metabolice..... 207
2.14.1 Boli mitocondriale 207
Generalităţi 207
Oftalmoplegie externă cronic progresivă 209
Sindromul Kearns-Sayre..... 209
Sindrom MERRF 210
Sindrom MELAS 210
Boala Leigh 211
Atrofie optică Leber..... 211
2.14.2 Boli prin acumulări de lipide ... 212
Privire generală 212
Gangliozide 212
Leucodistrofie metacromatică 213
Boala Gaucher 213
Leucodistrofie cu celule globoide 214
Adrenoleucodistrofie/ Adrenomieloneuronopatie 214
Boala Niemann-Pick 215
Sindromul Kufs..... 215
2.14.3 Alte boli metabolice 215
Porfiria 215
Porfiria acută intermitentă 216
2.14.4 Boli metabolice dobândite..... 217
Encefalopatia uremică 217
Encefalopatie hepatică 218
Encefalopatie hiponatriemică..... 219
Mielinoliza pontină centrală 219
Sindromul Marchifava-Bignami 220
Tulburări neurologice în hipofosfatemie 220
2.15 Avitaminoze 221
Generalităţi 221
Avitaminoza A (retinol) 221
Avitaminoza B1 (tiamină) Encefalopatia Wernicke 221
Avitaminoza B1 (tiamină) Beriberi 222
Avitaminoza B6 (piridoxină) 222
Avitaminoza B12 (cobalamina) Mieloză funiculară..... 223
Lipsa acidului folic 223
Pelagra/carenţa niacinei 224
Sindrom Hartnup 224
Carenţa vitaminei E (a-tocoferol) 224
2.16 Boli datorate ingerării de alcool şi droguri 225
Delir de dezintoxicare 225
Encefalopatia alcoolică 226
Sindrom Wernicke-Korsakow..... 227
Boli induse de droguri..... 228
2.17 Intoxicaţii 228
Generalităţi 228
Intoxicaţii cu barbiturice 229
Intoxicaţii cu clorhidrat 229
Intoxicaţii cu anticolinergice (sindrom anticolinergic central) 230

Intoxicaţii cu neuroleptice 230
Intoxicaţii cu antidepresive 230
Intoxicaţii cu litiu 231
Intoxicaţii cu fenitoin 231
Intoxicaţii cu benzodiazepină..... 231
Intoxicaţii cu carbamazepin..... 232
Intoxicaţie cu amantadină 232
Intoxicaţie cu alcool..... 232
Intoxicaţia cu morfină (acută)..... 232
Intoxicaţii cu cocaină 233
Intoxicaţie cu amfetamină..... 233
Intoxicaţii cu halucinogene 233
Intoxicaţie cu canabis 233
2.18 Afecţiuni traumatice..... 234
2.18.1 Afecţiuni traumatice ale regiunii craniene 234
Traumatismul cranio-cerebral 234
Fracturi craniene 237
Hematomul epidural..... 238
Hematom subdural acut 238
Hematom subdural cronic..... 238
Hemoragie subarahnoidiană traumatică . 238
2.18.2 Afecţiuni traumatice ale coloanei vertebrale şi ale măduvei spinării .. 239
Contuzia spinală şi secţiunea medulară 239
2.18.3 Afecţiuni prin factori fizici 240
Traumatisme electrice..... 240
Insolaţie/Atacul termic 241
Îmbolnăvirea prin decompresie 241
2.19 Polineuropatii 241
2.19.1 Generalităţi 241
2.19.2 Polineuropatii ereditare 244
Neuropatia ereditară senzitivo-motorie tip I după Dyck (Charcot-Marie-Tooth) 244
Neuropatia ereditară senzitivo-motorie tip II după Dyck 245
Neuropatia ereditară senzitivo-motorie tip III după Dyck (Déjerine-Sottas, hipomielinizarea congenitală) 246
Neuropatia ereditară senzitivo-motorie tip IV după Dyck (boala Refsum) .. 246
Neuropatia ereditară senzitivo-motorie tip V după Dyck 246
Neuropatia ereditară sensibilă la presiune (tomaculară)..... 247
Neuropatii ereditare senzitive şi autonome 247
Abetalipoproteinemia (sindromul Bassen-Kornzweig)..... 247
2.19.3 Polineuropatii 247
Polineuropatia din diabetul zaharat .. 247
Polineuropatia etilică..... 248
Polineuropatii induse de medicamente 249
Neuropatia din bolile grave..... 249
Polineuropatia din bolile hepatice.... 249
Polineuropatia din uremie..... 249
Polineuropatia din amiloidoză 250
Polineuropatia din borrelioză 250
Polineuropatia din porfirie..... 250
2.19.4 Poliradiculonevrite infecţioase... 250
Sindromul Guillain-Barré 250
Sindromul Miller-Fisher 252
Sindromul Eisberg 252
Polinevrita cronică inflamatorie demielinizantă 252
Neuropatia motorie multifocală cu bloc de conducere 253
2.20 Leziunile nervilor periferici 254
2.20.1 Generalităţi 254
2.20.2 Leziuni radiculare..... 254
Generalităţi 254
Sindroame radiculare, membrul superior 256
Sindroame radiculare, membrul inferior 258
Ruptură (smulgere) radiculară 258
2.20.3 Leziuni de plex 258
Generalităţi 258
Sindroame de tunel ale aperturii toracice superioare 259
Nevrita plexală 260
Pareze de plex prin iradiere 260
2.20.4 Leziuni izolate ale nervilor periferici 260
Nervul frenic 260
Generalităţi despre funcţionalitatea musculaturii centurii scapulare 261
N. scapular dorsal 261
Nervul suprascapular 261
Sindromul incizurii scapulare 261
Nervul subscapular 262
Nervul marelui dinţat 262
Nervul marelui dorsal 262
Nervul circumflex 262
Nervul musculo-cutanat 263
Nervul radial..... 263
Nervul median..... 263
Sindromul de tunel carpal 265
Nervul cubital 265

Nervul crural 266
Nervul safen intern 266
Nervul obturator 267
Nervul femuro-cutanat 267
Nervul fesier superior 267
Nervul fesier inferior 267
Marele nerv sciatic 267
Nervul sciatic popliteu intern 267
Sindromul de tunel tarsian 268
Nervul sciatic popliteu extern 268
Sindromul tibial anterior 268
2.21 Bolile nervilor cranieni 269
Patologia nervului olfactiv 269
Patologia nervului optic 269
Pareza de nerv oculomotor 271
Pareza nervului trohlear 273
Pareza nervului abducens 274
Oftalmopatie endocrină 274
Patologia nervului trigemen 274
Spasmul hemimasticator 275
Pareza nervului facial 275
Pareza facială periferică 275
Pareza facială idiopatică (paralizie Bell) 276
Hemispasmul facial 277
Miokimia facială 278
Leziunea nervului acustico-vestibular 278
Patologia nervului gloso-faringian ... 279
Patologia nervului vag 279
Pareza nervului accesor 280
Pareza nervului hipoglos 280
Paralizie bulbară 281
Sindrom de bază de craniu 281
2.22 Miopatii şi boli neuromusculare .. 281
Generalităţi 281
2.22.1 Distrofii musculare 284
Generalităţi 284
Distrofie miotonă (Curschmann-Steinert) 286
Miopatie miotonică proximală 286
Distrofia musculară tip Duchenne ... 287
Distrofia musculară tip Becker-Kiener 287
Forma facio-scapulo-humerală a distrofiei musculare 288
Forme de centură 288
Sarcoglicanopatie 288
2.22.2 Miopatii congenitale cu anomalii structurale 289
Generalităţi 289
Miopatia *central core* 289
Miopatia nemalinică 289
Miopatia centronucleară (miotubulară) 289
2.22.3 Miopatii metabolice 290
Deficit de mioadenilat-dezaminază 290
Glicogenoza tip II 290
Glicogenoza tip V 291
Deficit de carnitină 291
Deficit de carnitin-palmitil-transferaza 291
2.22.4 Sindroame miotonice şi paralizii periodice 292
Generalităţi 292
Miotonia congenitală (tip Thomsen/tip Becker) 292
Paramiotonia congenitală Eulenburg 292
Paralizie hiperpotasică periodică (Gamstorp) 294
Paralizie hipokaliemică periodică 294
2.22.5 Miozite 294
Generalităţi 294
Polimiozita, dermatomiozita 295
Miozita cu corpusculi incluşi 296
Miozita oculară 296
Miozita granulomatoasă 297
Sindrom eozinofilie-mialgie 297
2.22.6 Miopatii toxice 297
Miopatia alcoolică 297
Miopatia indusă de medicamente 297
Miopatia steroidiană 297
2.22.7 Boli miastenice 298
Miastenia gravis 298
Crize miastenice 300
2.22.8 Boli cu activitate musculară anormală 301
Crampe musculare 301
Neuromiotonia (Sindrom Isaacs) 301
Sindrom Mialgie-Fasciculaţie-Crampă . 301
2.23 Boli ale sistemului nervos autonom 302
Generalităţi 302
Tulburări de reglare cardiovasculară neurogenă 302
Tulburări neurogene gastrointestinale de motilitate 304
Tulburări vezicale neurogene 304
Tulburări neurogene ale funcţiei sexuale masculine 305
Tulburări ale sudoraţiei 306

B.C.U. „M. EMINESCU" IAŞI

Tulburări de acomodare 307
2.24 Sindroame dureroase 308
Generalităţi 308
2.24.1 Dureri ale capului şi feţei 309
Generalităţi 309
Cefaleea tip "tensiune" 309
Migrene 310
Cefaleea "Cluster" 312
Hemicranie cronică paroxistică 314
Cefaleea durabilă indusă de medicamente 315
Cefaleea cervicogenă 315
Cefaleea condiţionată de frig 316
Cefaleea benignă, declanşată de tuse .. 316
Cefaleea benignă prin efort fizic 317
Cefaleea determinată de activitatea sexuală 317
Nevralgie de trigemen 318
Nevralgie de nerv glosofaringian 319
Sindromul Raeder 320
Sindrom Tolosa-Hunt 320
Durere atipică a feţei 320
2.24.2 Sindroame dureroase cu participarea sistemului nervos simpatic 321
Distrofie simpatică reflexă 321
Sindrom dureros întreţinut simpatic .. 323
Durere post-simpatectomie 323
2.24.3 Sindroame dureroase neurogene . 324
Generalităţi 324
Durere neuropatică 324
Durere de deaferentare/ durere centrală 325
Nevralgia postherpetică 326
Meralgia parestezică 327
Notalgia parestezică 328
Sindrom ilioinghinal/iliohipogastric .. 328
Nevralgie spermatică 328
2.24.4 Alte sindroame dureroase 328
Coccinodinie 328
2.25 Tulburări funcţionale de etiologie necunoscută 329
Amnezia globală tranzitorie 329
Sindromul de oboseală cronică 329
Sindromul fibromialgic 330
Senzitivitatea chimică multiplă 331
2.26 Boli neuro-ortopedice 331
Hernia de disc cervicală 331
Hernia de disc lombară (lomboscialgia)/ sindrom radicular lombar 333
Stenoză de canal spinal lombar (claudicaţia spinală) 335
Spondilodiscita postoperatorie 335
Sindromul apofizelor auriculare 336
Sindromul articulaţiei sacroiliace 336
Spondilolistezis 337
Sindromul muşchiului piramidal 337
Periartrita scapulo-humerală 338
Leziuni de decelerare/centrifugare ale coloanei cervicale 338
Sindromul miofascial 340
2.27 Medicină intensivă neurologică ... 341
2.27.1 Generalităţi : comă şi moarte cerebrală 341
Creşterea presiunii intracraniene (presiune cerebrală), edem cerebral . 346
Moartea cerebrală 348
2.27.2 Tablouri clinice 350
Anoxie cerebrală / encefalopatie anoxică 350
Status epilepticus 351
Sindrom al secreţiei ADH inadecvate (sindrom Schwarz-Bartter) 352
Diabet insipid central 352
Febra centrală 352
Rabdomioliza 353
Sindromul malign al neurolepticelor 353
Hipertermia malignă 354
Embolie grăsoasă 354
2.27.3 Probleme de medicină internă frecvente 355
Aspiraţie 355
Pneumonie 355
Tromboză venoasă profundă 356
Embolia pulmonară 356
Crize hipertensive 356
Tulburări de ritm cardiac 357
Insuficienţa renală acută 358
Tulburări electrolitice 358
Hemoragia gastrointestinală 360
Sepsis 360
2.27.4 Management medical intensiv .. 361
Supraveghere 361
Respiraţia artificială 361
Alimentare 362
3 Metode de diagnostic 363
3.1 EEG 363
Baze fiziologice 363
Tehnica 363
EEG la persoanele sănătoase 364
EEG patologic 365

3.2 EMG/Electroneurografie 369
3.2.1 Electromiografie 369
EMG convenţional cu ac 370
Analiza cantitativă a potenţialului izolat 371
Analiza cantitativă a modelelor de interferenţă 371
EMG pe fibra unică 372
Macro-EMG 372
3.2.2 Electroneurografie 372
Principiu 372
Neurografia motorie 372
Neurografia senzitivă 373
Stimularea repetitivă 374
Reflexul H 374
Reflexele trunchiului cerebral 374
3.3 Potenţiale evocate 375
Generalităţi 375
Potenţiale evocate somato-senzoriale ... 376
PESS ale nervului median 376
PESS de nerv tibial posterior 378
PESS de nerv trigemen 379
PESS de nerv ruşinos 379
Potenţialul evocat auditiv 380
Potenţialul evocat vizual prin pattern 381
PEV prin flash 383
P300 383
Stimularea magnetică transcranială / Potenţiale evocate motorii 383
Neurografie facială electrică şi magnetică 384
3.4 Bazele diagnosticului cu ultrasunete la arterele cervico-cerebrale 385
Generalităţi 385
Tehnica de examinare 386
Depistarea stenozelor 387
3.5 Diagnosticul lichidului cefalo-rahidian 387
Puncţia lombară 387
Valori normale 388
Modificări generale ale parametrilor LCR 388
Modificări specifice ale parametrilor LCR 389

4 Metode terapeutice 391
4.1 Metode de tratament şi profilaxie a accidentului vascular cerebral 391
Nimodipin 391
Anticoagularea 391
Heparinizarea.
Heparina nefracţionată 392
Heparinizarea cu heparină cu moleculă mică 392
Marcumarizarea 393
Inhibitori ai agregării trombocitare (generalităţi) 394
Acid acetilsalicilic 395
Ticlopidin 395
Clopidogrel 395
Trombendarteriectomie carotidiană .. 396
Angioplastie percutană transluminală a arterei carotide 396
4.2 Anticonvulsivante 397
Generalităţi 397
Carbamazepin 398
Fenitoina 399
Valproat 399
Fenobarbital 399
Primidon 400
Clonazepam 400
Clobazam 400
Ethosuximid 400
Vigabatrin 400
Lamotrigin 401
Gabapentin 401
4.3 Medicamente pentru tratamentul tulburărilor motorii 401
4.3.1 Medicamente antiparkinsoniene . 401
Preparate L-Dopa 401
Antagonişti ai dopaminei 402
Antagonişti NMDA 403
Inhibitori de monoaminooxidaze-B 403
Inhibitori de catecol-o-metiltransferază 404
Anticolinergice 404
4.3.2 Medicamente pentru terapia hiperkineziilor 405
Generalităţi 405
Tiaprid 405
Sulpirid 406
Toxina botulinică A 406
4.3.3 Antispastice şi miotonolitice 407
Generalităţi 407
Baclofen 407
Tizanidin 407
Dantrolen 408
Tolperison 408
Tetrazepam 408
4.4 Imunosupresive şi imunomodulatoare 409

Glucocorticoizi 409
Imunosupresive : generalităţi 409
Azathioprin 410
Ciclophosphamid 410
Metotrexat 411
Mitoxantron 411
β-Interferon (IFN-β 1a/1b) 412
Glatirameracetat 413
Imunoglobuline 413
Plasmafereză 414
4.5 Terapia durerii 414
Generalităţi 414
4.6 Terapia antialgică medicamentoasă .. 415
Analgezice cu acţiune preponderent periferică 415
Alte analgezice neopioide 416
Analgezice opioide 416
Alte substanţe utilizate în algeziologie 419
4.6.1 Blocada simpaticului şi procedeee înrudite 420
Blocada ganglionului stelat 420
Blocada trunchiului simpatic lombar .. 420
Analgezie opioidă locală ganglionară .. 420
4.6.2 Terapia neurochirurgicală a durerilor 421
Operaţii DREZ 421
Cordotomie 421
Alte proceduri ablative 421
Rizotomie 422
Procedură de denervare periferică ... 422
Procedee de stimulare 423
4.6.3 Alte proceduri utilizate în terapia durerii 423
Stimulare electrică transcutană 423
4.7 Medicamente psihotrope 424
Neuroleptice 424
Antidepresive 425
Litiu 425
Tranchilizante 426

5 Tabele şi scale 427
5.1 Scale clinice de evaluare 427
Scara MRC (Medical Research Council) (gradele de deficit motor) 427
Tinetti Balance Score 427
Tinetti Gait Score 427
Glasgow Coma Scale 428
Glasgow Outcome Scale 429
Scala Karnofsky 429
National Institute of Health (NIH) : Scala Stroke 429
Indicele Barthel 430
Scala Rankin 430
Scala Kurtzke (EDSS) 430
Mini-Mental State 433
Scala de evaluare a sclerozei laterale amiotrofice 434
Boala Parkinson : stadiile după Hoehn şi Yahr 435
Scala Webster Rating 435
Scala de evaluare a miasteniei gravis ... 436
Chestionarul Korff 437
Lista Hamburg de definire a durerii cu ajutorul adjectivelor 438
5.2 Tabele pentru aprecieri neurologice 438
Creierul 438
Funcţia vizuală 440
Capul 441
Tulburări de vorbire 442
Măduva spinării şi coloana vertebrală 443
Membrul superior 444
Membrul inferior 445

6 Bibliografie 446
6.1 Monografii şi lucrări citate pe capitole 446
6.2 Lucrări citate 453

7 Index 476

1. SIMPTOME ŞI SINDROAME

1.1. Tulburări de conştienţă

C. H. Lücking (versiune medicală de C.D. Popescu)

1.1.1. Generalităţi

Principii: principalele procese ale conştienţei constau în recepţia informaţiilor, prelucrarea acestora şi elaborarea răspunsurilor. Cea mai importantă manifestare a conştienţei rămâne comportamentul, care poate fi observat şi evaluat standardizat. Comportamentul stă la baza numeroaselor scale de evaluare (de ex. *Glasgow Coma Scale*, GCS (→ p. 428)). Principalele aspecte de apreciere ale conştienţei sunt: nivelul de conştienţă, conţinutul conştienţei şi starea de veghe, respectiv vigilenţa.

Definiţii

- **tulburări ale nivelului conştienţei**: se apreciază tipul reacţiilor (adecvate/neadecvate; prompte, întârziate, absente) la solicitări verbale şi stimuli dureroşi, precum şi observarea comportamentului spontan
  - *obnubilare*: treaz, reacţii încetinite
  - *somnolenţă*: somnoros, uşor trezibil, reacţie întârziată la stimuli verbali, reacţie promptă şi adecvată la stimuli dureroşi
  - *sopor*: greu trezibil, reacţie semnificativ întârziată sau absentă la stimuli verbali; apărare întârziată, adecvată la stimuli dureroşi
  - *coma - uşoară (GCS >7)*: netrezibil, absenţa răspunsului la stimuli verbali, reacţie inadecvată, mişcări globale la stimuli dureroşi
  - *coma-medie (GCS = 7-6)*: numai la stimuli mai puternici, mişcări de apărare neadecvate la stimuli dureroşi
  - *coma-profundă (GCS < 6)*: absenţa reacţiei la stimuli dureroşi, eventual declanşarea crizelor de flexie-extensie sau de extensie generalizate (cu accelerarea frecvenţei pulsului şi a respiraţiei)
- **tulburări ale conţinutului conştienţei:**
  - *confuzie*: dezorientare, incoerenţă în gândire şi acţiune, tulburări de percepţie, ritm somn-veghe modificat
  - *delir*: stare confuzională accentuată, halucinaţii (mai ales vizuale), agitaţie, simptome vegetative
- **tulburări ale stării de vigilenţă**: narcolepsie, hipersomnie
- **tulburări disociate ale conştienţei şi vigilenţei**: coma vigilă ca simptom principal al sindromului apalic (status vegetativ) (→ p. 3)

Fiziopatologie: coma ca sindrom singular prin implicarea cortexului cerebral sau a sistemului activator al formaţiei reticulate din trunchiul cerebral superior sau a conexiunilor reticulo-corticale

Cauze

- **lezarea izolată a cortexului cerebral**: hipoxie (stop cardiac şi respirator, episod narcotic), intoxicaţie cu barbiturice
- **lezarea izolată a trunchiului cerebral**: afectarea trunchiului cerebral (ischemie în teritoriul vertebro-bazilar), leziunea primară traumatică a trunchiului cerebral, mielinoliza pontină centrală, encefalopatia-Wernicke (→ p. 221)
- **tulburări combinate cu implicarea căilor reticulo-corticale**: encefalopatii acute metabolice (comă diabetică, hepatică, uremică), infarcte bilaterale şi hemoragii, intoxicaţii, encefalite, tromboza sinusurilor şi venelor, hipertensiune intracraniană acută, traumatism craniocerebral grav difuz ş.a.

Tablou clinic: → p. 321: criteriile cele mai importante pentru evaluarea pacientului comatos: stare de conştienţă, tulburările motorii, motricitatea pupilară şi oculară, respiraţia

1.1.2. Sindromul diencefalic

Fiziopatologie: perturbarea conexiunilor reticulo-corticale (→ comă), întreruperea căilor cortico-bulbare (şi cortico-spinale) ("decorticare"), deficitul inervaţiei simpatice pupilare

Cauze:→leziuni vasculare, procese izolate înlocuitoare de spaţiu (hemoragii, edeme cerebrale difuze, ş.a.)

Tablou clinic: sopor până la comă uşoară; poziţie în extensie a membrelor inferioare (cu sau fără flexia braţelor), amplificată la stimuli dureroşi; pupile miotice, strabism divergent, reflex oculo-cefalic diminuat; respiraţie accelerată; stadii de trecere şi intermediare → p. 3

1.1.3. Sindromul mezencefalic

Fiziopatologie: afectarea formaţiei reticulate mezencefalice, a căilor cortico-bulbare şi rubro-spinale (inervaţia musculaturii flexoare), cu menţinerea căilor pontine vestibulo-spinale (inervaţia musculaturii extensoare), deficit al inervaţiei simpatice şi parasimpatice a pupilelor

Cauze: infarct sau hemoragie în trunchiul cerebral superior (mezencefal), hernierea tentorială (→ p. 346) = hernierea porţiunii medio-bazale a lobilor temporali (uncus) în fanta tentorială = compresia mezencefalului prin componentele lobului temporal situate iniţial supratentorial

Tablou clinic: comă profundă, crize de extensie generalizată ale extremităţilor şi trunchiului, pupile moderat dilatate, puţin reactive, reflex oculo-cefalic absent; respiraţie regulată frecventă, superficială ("ventilaţie mecanică"); stadii de trecere şi intermediare → p. 3

Evoluţie: regresie, trecere în sindrom apalic (→ p. 3), evoluţie către un sindrom bulbar (vezi mai jos)

1.1.4. Sindromul bulbar

Fiziopatologie: deficit al tuturor funcţiilor trunchiului cerebral, inclusiv al căilor ponto-bulbo-spinale

Cauze: suferinţă extinsă de trunchi cerebral determinată de o ocluzie a arterei vertebro-bazilare (→ p. 49), hernierea foraminală, prolaps al amigdalelor (tonsilelor) cerebeloase în foramen magnum prin părăsirea fosei posterioare sau în cadrul implicării trunchiului cerebral în angajările produse de procesele înlocuitoare de spaţiu situate supratentorial

Tablou clinic: comă profundă, hipotonie generalizată (membre şi trunchi); pupile rigide la lumină, midriatice, strabism divergent; respiraţie ataxică, zgomotoasă până la stop respirator central; stadii de trecere şi intermediare → p. 3

Evoluţie: după câteva ore se realizează pierderea ireversibilă a funcţiilor emisferice şi ale trunchiului cerebral (→moarte cerebrală p. 348)

Stadii ale sindroamelor diencefalice (SD), mezencefalice (SMZ) şi bulbare (SB) [483]

	SD Stadiul 1 precoce	SD Stadiul 2 tardiv	SMZ Stadiul 3 precoce	SMZ Stadiul 4 tardiv	SB Stadiul 1 precoce	SB Stadiul 2 tardiv
Conştienţa	somno-lenţă uşoară	somnolenţă profundă sopor	comă	comă profundă		
Reactivitate senzorială	întîrziată	redusă	nedeclanşabilă			
Reactivitate dureroasă	apărare adecvată	apărare neadecvată	sinergisme-flexie-extensie	sinergisme-de extensie	sinergisme reziduale în extensie	nedeclan-şabile
Tonus muscular	normal	hipertonie (membre inferioare)	hipertonie (membre sup. şi inf.)	hipertonie marcată	normal până la destins	destins
Pupile	mijlocii-reactive	miotice, cu reacţie întârziată	miotice, cu reacţie încetinită	Medii-midriatice, slab reactive	midriatice, slab/ areactive	midriază maximă, rigidă
Oculomotrici-tate spontană	oscilant	disconjugat	fără			
Fenomen-"cap de păpuşă"	nede-clanşabil	declanşabil	bine declanşabil	slab sau absent	nedeclanşabil	
Reflex vestibulo-ocular (RVO)	normal	normal	tonic	disociat	nedeclanşabil	
Respiraţie	normală	eventual tip Cheyne-Stokes	ventilaţie mecanică		respiraţie ataxică-rapidă	
Temperatură şi puls	normală	normală/ uşor crescută	febră	febră mare	scăzută slab	
Tensiune arterială	normală		uşor crescută	notabil crescută	scăzută	notabil scăzută

1.1.5. Sindromul apalic [484] (status vegetativ, vegetative state)

Fiziopatologie: deficitul subacut sau cronic al funcţiilor cortexului cerebral (= Pallium) şi al sistemului activator al formaţiei reticulate conduc la o disociaţie a conştienţei şi vigilenţei, la comă vigilă

Cauze: leziuni izolate ale cortexului cerebral prin anoxie (stop cardiac) sau leziuni difuze ale encefalului, traumatisme cranio-cerebrale (→ p. 234), encefalite, intoxicaţii ş.a.

Tablou clinic

- **coma vigilă**: alternanţă de stări cu ochii deschişi şi privire fixă fără ţintă şi stări cu ochii închişi şi respiraţie regulată (asemănătoare somnului); nici o reacţie la stimuli verbali; la stimuli dureroşi apar numai reacţii vegetative, cu accelerarea frecvenţei pulsului şi respiraţiei
- **tulburări motorii**: poziţia în flexie a extremităţilor; tonus muscular exagerat; automatisme motorii cu mişcări de masticaţie şi căscat profund; în evoluţie ulterioară apar reacţii motorii primitive cum ar fi mişcări ale buzelor şi mişcări de sugere la stimulii periorali
- **semne vegetative** ca tahicardie, hiperpnee şi transpiraţie accentuată; metabolism vizibil crescut

Diagnostic suplimentar

- **EEG**: după anoxie este adeseori aplatizat, areactiv; după lezarea difuză a encefalului apar frecvent modificări care atestă gravitatea suferinţei corticale, fără reacţie la stimuli externi
- **potenţiale evocate**: fără răspunsuri corticale

Evoluție

- **factori prognostici**: etiologia, durata stării de comă și vârsta pacientului
  - ➢ *prognostic favorabil* după traumatisme craniocerebrale la persoane mai tinere cu capacitate mare de refacere
  - ➢ *prognostic rezervat* în cazul comei vigile persistente timp de 3-4 luni fără vreun semn de remisiune
- **semne de remisiune**: reacții la durere cu grimase și apărare neadecvate (funcții subcorticale), fixarea și urmărirea cu ochii, mișcările de deschidere a gurii la stimuli periorali sau optici, mișcări de prehensiune, tablou complet al sindromului Klüver-Bucy (→ p. 15), dezvoltarea unui sindrom Korsakow (→ p. 227)
  - ➢ remisiunea poate înceta și se poate ajunge la tablouri clinice deficitare grave, ireversibile

Diagnostic diferențial: stări necomatoase: mutismul akinetic, *Locked-in-sindrom* (vezi mai jos)

1.1.6. Mutismul akinetic

Fiziopatologie: perturbarea funcțiilor lobului frontal și/sau ale sistemului limbic și ale girusului cingular determină o tulburare extremă fără perturbarea concomitentă a conștienței sau funcțiilor motorii centrale și periferice

Cauze: sindrom bilateral de arteră cerebrală anterioară, leziuni traumatice cerebrale frontale bilaterale, tumori în regiunea ventriculului 3, hidrocefalie decompensată (→ p. 205)

Tablou clinic

- absența vorbirii spontane, a manifestărilor motorii și emoționale; la o solicitare forțată apar eventual reacții slabe
- sunt menținute mișcările globilor oculari, înghițitul și reflexele cutanate: frecvent incontinență
- pacienții se află în stare de trezie, frecvent pot fi hipersomnolenți; fără tulburări de percepție, de aceea după ameliorare nu se constată amnezie

Diagnostic suplimentar

- **EEG**: în funcție de etiologie, EEG este modificată în general cu accentuarea suferinței frontale; reactivitate menținută la stimuli optici și acustici
- **IRM**: confirmarea leziunilor lobului frontal și mezodiencefalice sau a hidrocefaliei

Diagnostic diferențial: sindrom apalic, *Locked-in-sindrom*, abulie, parasomnie

Evoluție: remisiune completă posibilă și după luni de zile, în funcție de etiologia și evoluția leziunii

1.1.7. Sindrom locked-in

Fiziopatologie

- întreruperea căilor cortico-bulbare și a căilor cortico-spinale, precum și distrucția parțială a formației reticulate pontine și a nucleilor nervilor cranieni printr-o leziune bilaterală a părții ventrale a punții → paralizia extremităților și nervilor cranieni motori cu menținerea mișcărilor de verticalitate ale ochilor, închiderea pleoapelor și funcția respiratorie
- prin neimplicarea părții dorsale a punții și a mezencefalului intact sunt menținute complet conștiența și vigilența

Cauze: ischemie prin tromboza arterei bazilare (→ p. 49), hemoragie pontină, encefalită de trunchi cerebral, tumori, mielinoliză pontină (→ p. 219)

Tablou clinic

- **tetrapareze, deficite ale tuturor funcțiilor nervilor cranieni** (cu excepția mișcărilor verticale ale ochilor și mișcărilor pleoapelor) și a tuturor reflexelor trunchiului cerebral (RCO, RVO, reflex cornean); imposibilitatea de a înghiți și de a vorbi
- **vigilență și conștiență** menținute; comunicare exclusiv prin mișcări verticale ale ochilor și închiderea pleoapelor
- sensibilitate menținută (și pentru durere); respirație frecvent modificată, dar prezentă

Diagnostic suplimentar

- **EEG**: frecvent activitate alfa sau uşoară reacţie generală la stimuli optici şi acustici
- **sonografie Doppler**: evaluarea circulaţiei prin arterele vertebrale şi artera bazilară
- **IRM**: identificarea şi măsurarea dimensiunilor leziunii pontine
- **LCR**: confirmarea unei encefalite de trunchi cerebral
- **potenţiale evocate**: potenţiale evocate vizual normale

Diagnostic diferenţial

- **sindrom apalic**: nu urmăreşte cu privirea reperele verticale, reactivitate absentă la examinarea prin EEG
- **mutism akinetic**: apărarea (eventual puternică) la stimuli dureroşi

Evoluţie: prognostic dependent de dimensiunea şi etiologia leziunilor pontine; ischemie sau hemoragie de trunchi cerebral (de cele mai multe ori nu se vindecă), cei mai mulţi pacienţi decedează în faza acută; în caz de supravieţuire de cele mai multe ori se menţine o dependenţă totală de îngrijire din partea altei persoane; comunicarea se limitează la un cod cu ajutorul mişcărilor ochilor

1.2. Sindroame neuropsihologice

K. Schmidtke (versiune medicală de C.D. Popescu)

1.2.1. Tulburări de orientare (stare de dezorientare)

Definiţie: necunoaşterea datelor personale şi faptelor (persoană, loc, timp şi împrejurări)

Cauze: tulburări difuze ale funcţiilor cognitive (de ex. în demenţe, stări confuzionale, tulburări de conştienţă, traumatisme, amnezie manifestă şi în psihoze)

Examinare (întrebări-test):

- **despre persoană**: întrebări despre nume şi data naşterii (ale sale şi ale partenerului de viaţă), număr de telefon, cod poştal
- **despre timp**: dată şi ziua săptămânii (despre ora exactă şi durata şederii în clinică)
- **despre loc**: clinică, oraş şi cartier al oraşului (direcţia şi distanţa faţă de locuinţă)
- **despre situaţie**: motiv, împrejurări şi durata prezenţei în clinică

1.2.2. Disfuncţie central-executivă (tulburări de atenţie, concentrare şi psihomotorii)

Definiţie

- atenţia, concentrarea, controlul central, memoria de lucru şi rapiditatea psihomotorie sunt noţiuni strâns legate unele de altele, care descriu funcţiile unui "procesor central spiritual" (funcţie central-executivă după Baddeley)
- **funcţii parţiale** limitate diferenţiabil: memorie de lucru verbală şi vizuală (= memorie pe timp scurt); focalizare, temporizare, creştere pe termen scurt şi diminuarea atenţiei, vigilenţă (memorie pe termen lung)

Cauze: aceste deficite apar aproape la toate tulburările organice şi funcţionale ale creierului, în special în cazul leziunilor subcorticale şi frontale şi nu de puţine ori sunt singurul simptom perceptibil al unei leziuni, de ex.:

- **traumatic**: psihosindrom post-contuzional, posttraumatic
- **toxic:** droguri, substanţe de protejare a lemnului, metale grele, alcool ş.a.
- **inflamator**: meningite, encefalite
- **vascular:** encefalopatie hipertensivă
- leziuni ale substanţei albe subcorticale şi ale ganglionilor bazali
- demenţă prin leziuni predominent localizate frontal şi leziuni ale girusului cingular anterior
- depresie, psihoze şi sindroame funcţionale

Simptome: tulburări de concentrare a atenţiei, lentoare, distragerea atenţiei, extenuare, numeroase deficite secundare cognitive (de ex. apelare activă a memoriei)

Examinare

- **procedeu de testare "Bedside"**: enumerarea lunilor în sens invers, scăderi seriate
- **procedee de testare formale**: numărare, "block tapping" Corsi (interval de observare spaţială, test-simbol de cifre şi calcule executate în minte (revizuite după Hamburg-Wechsler), test de corelare a cifrelor, test de îngreunare a atenţiei-d2, procedee bazate pe computer

1.2.3. Disfuncţie frontală

Definiţie: un complex de simptome variabile heterogene prin leziuni şi deconectarea cortexului frontal de asociaţie; sunt afectate gândirea (privind rezolvarea problemelor), planificarea, executarea şi controlul acţiunilor (a sarcinilor executive; a nu se confunda cu "funcţia central-executivă" vezi mai sus)

Cauze

- deficitele apar în leziuni bilaterale; localizarea unilaterală stângă face posibilă diminuarea selectivă a fluenţei vorbirii, iar diminuarea creativităţii pentru modele şi figuri apare în leziunile drepte
- **cortex frontobazal**: ("orbitar") prin traumatisme, meningioame olfactive
- **cortex frontomedial**: meningiom de coasă, sindrom de arteră cerebrală anterioară
- **cortex frontal dorsal**: prin ischemie, tumori, traumatisme
- **toate secţiunile**: demenţa de tip frontal, lues, leziuni ale talamusului şi ganglionilor bazali

Simptome: dependente de dimensiune şi localizare (emisfer drept sau stâng); în cazul afectării superficiale, inteligenţa formală şi realizările cognitive instrumentale sunt puţin influenţate; deficitele devin semnificative în cazul extinderii şi multiplicării leziunilor

- **diminuarea simţului critic**: capacitate redusă de apreciere, de analiză globală, de decizie, de planificare, de abstractizare, de verificare şi de autocritică (anosognosie, confabulaţie)
- **diminuarea imaginaţiei**: privind procesele de productivitate, creativitate şi fluenţă în gândire
- **perturbarea conştienţei** cu referire la gândurile, obiectele, ocupaţiile şi stimulii care stau în prim-plan (suprimare, perturbare a interferenţei în testele sau Stroop şi *utilisation behaviour* (manipularea obligatorie a obiectelor în câmpul vizual)
- **flexibilitate prosexică diminuată** până la rigiditate, repetiţie şi perseverare (aşa-numita "lipire" *stuck-in-set*, fixare în modele de gândire preconcepute)
- **tulburarea concentrării**, atenţiei, a capacităţii de gândire susţinută şi cu finalitate (de ex. la apelarea activă a memoriei), încetinirea derulărilor mintale
- **reducerea iniţiativei** (indiferenţă, dezinteres, lipsa spontaneităţii, inactivitate şi dificultate de a porni o acţiune), uneori apatie şi sărăcirea exprimării până la mutism şi akinezie ("abulie")
- **tulburarea raporturilor sociale** cu perturbarea autocontrolului, reducerea distanţei, impulsivitate, lipsă de tact, labilitatea cu euforie plată şi/sau iritabilitate, indiferenţă emoţională, neglijarea obligaţiilor zilnice şi igienei

Simptome dominante în leziuni focale

- **frontobazal**: fenomene de dezinhibiţie (lipsa controlului), modificarea personalităţii
- **dorsofrontal**: deficite cognitive, incoerenţă
- **frontomedian**: tulburări ale iniţiativei, sărăcirea exprimării verbale

Examinare [450]

- **observarea comportamentului**: iniţiativă, afectivitate, raporturile sociale, ritmul, cooperarea, recunoaşterea, exprimarea vorbirii, tendinţă spre perseverare şi repetiţie, spre confabulaţie, *utilisation behaviour* (vezi mai sus)
- **procedeu de testare - "Bedside"**:
  - *motricitate*: verificarea reflexelor de apucare; secvenţe Luria-Hand (a bate repede în masă cu pumnul→muchia mâinii → suprafaţa mâinii; pacienţii cu leziuni frontale se caracterizează prin repetarea numai a uneia din cele trei tipuri de mişcări)
  - *fluenţă*: fluenţa vorbirii (cuvinte cu S în trei minute, fără nume, normal cca 35±6), animale cu 4 picioare într-un minut (normal cca → 15), descrierea unui tablou
- **procedee formale de testare:**
  - *fluenţa modelului*: de ex. diferite figuri din 4 linii, testul de 5 puncte (după M. Regard)
  - *suprimarea interferenţei*: test de interferenţă culoare-cuvânt (după Stroop)
  - *capacitatea de abstractizare/concretizare*: completarea figurilor, ordonarea imaginilor, găsirea de trăsături comune, înţelegere generală (din HAWIE-R); interpretarea proverbelor sau povestirilor în imagini, test de identificare a categoriilor din testul de inteligenţă Kramer, testul *Wisconsin Card Sorting Test*
  - *soluţia problemelor*: de ex. turnul din Hanoi

1.2.4. Tulburări de memorie (Amnezie) [371,505]

Definiţii

- **memorie recentă**: capacitatea de a memora informaţii noi (şi pe termen lung)
- **memoria evenimentelor îndepărtate (veche)**: suma tuturor informaţiilor înregistrate
- **tulburări ale memoriei anterograde**: privind evenimente postlezionale
- **tulburări ale memoriei retrograde**: privind evenimente îndepărtate reevocate

- **amnezie pretraumatică**: distrucţie a memoriei privind evenimentele prelezionale
- **amnezie posttraumatică** (anterogradă): perturbarea memoriei postlezionale
- **memorie "proaspătă" şi "pe termen mediu"**: noţiuni ieşite din uz, depăşite
- **memorie pe termen scurt (numită şi memorie de lucru):** capacitatea de a reţine în stare eficientă pentru un timp scurt (până la 30 de secunde) informaţii actuale (= interval de observare, memorie de lucru), nici o conexiune cu memoria nouă, în amnezii nu este perturbată: memoria pe termen scurt nu este în sine o funcţie unitară, ci reprezintă un ansamblu de memorare pe termen scurt, diferenţiată şi specifică modalităţilor, în special a "releelor fonologice" şi a "releelor vizuale"; corelare mai strânsă a complexului de funcţiuni "atenţie/control mental" (vezi capitolul)

Leziune(i) cauzatoare

- **tulburarea izolată a memoriei (amnezie)** cu precădere în leziunea hipocampului cu aferenţe/eferenţe, precum şi a structurilor de conectare ale circuitului-Papez (corpii mamilari, tractul mamilotalamic (Vicq-d'Azyr), talamusul anterior), în leziuni frontobazale/septale (deaferentare hipocampică colinergică după suspendarea legăturilor diagonale von Broca)
  - *leziuni bilaterale*: perturbare gravă (= sindrom amnestic)
  - *leziuni unilaterale*: tulburare mai puţin intensă, specifică memoriei noi (cu conţinut verbal sau imagistic), iniţial bimodal şi puternic manifest mai ales în leziunile localizate pe partea stângă
- **tulburări secundare de memorie** în leziuni difuze/multifocale (de ex. traumatisme, demenţă subcorticală, leziuni ale lobului frontal)
- **tulburări "frontale" ale memoriei**, mai ales la apelarea activă şi a ordonării temporale, în leziuni frontale, pe baza deficitelor:
  - *prelucrării informaţiei* (codificare, fixare, repetare, strategie de învăţare şi înregistrarea)
  - strategiei de apelare, verificare, ocolire, cu lacune de memorie

Cauze: encefalită herpetică (→ p. 81), encefalită limbică (→ p. 120), atac bilateral în teritoriul arterei cerebrale posterioare, leziuni hipoxice cerebrale (vulnerabilitate selectivă a hipocampului), tumori diencefalice, meningită bazală, episoade amnestice (→ p. 332), sindrom Wernicke-Korsakow (→ p. 227), anevrism al arterei comunicante anterioare; boala Alzheimer (→ p. 152), leziuni frontale bazale/septale, leziuni ale polului anterior cerebral bazal, ale septului, şi fornixului

Simptome

- **sunt afectate**: întotdeauna memoria recentă *şi* cea a evenimentelor îndepărtate: ultima este adesea mai puţin evidentă şi relativ mai intensă cea pentru conţinuturi mai noi şi "episodice" (evenimente singulare) în comparaţie cu noţiunile vechi şi "semantice" (cunoştinţe de fond) [727]
- **sunt protejate:** vorbirea, motricitatea, aptitudinile şi îndemânarea, cunoaşterea pe de rost a faptelor, amintirile din copilărie

Examinare

- **procedee de testare - "Bedside":**
  - *memorie recentă*: întrebări de orientare despre orele de masă şi programul zilei, numele terapeutului şi vecinului de cameră; se vor observa trei perechi de noţiuni (de ex. o unealtă: maşină de găurit, o culoare: albă, un animal: zebra), cu câteva minute mai tîrziu se întreabă: "unealta ?" etc.
  - *memoria evenimentelor îndepărtate*: întrebări despre autobiografia mai recentă, despre evenimentele din ultimii ani, despre personalităţi cunoscute
- **proceduri formale de testare:**
  - *memoria nouă:* în mod ideal testare pentru material verbal şi figurativ, apelare activă şi pasivă (= reproducere liberă respectiv recunoaştere); hotărâtoare este capacitatea de apelare *întârziată*
    - învăţarea seriilor de cuvinte, de ex. după Rey: 15 cuvinte în 5 serii se învaţă pe de rost, scorul normal 50-63, în încheiere, de la caz la caz, recunoaştere pasivă dintr-o selecţie de 45 de cuvinte
    - reproducerea unui desen, de ex. figura-Rey, după 20-40 minute, neanunţat
    - recunoaşterea întârziată a 10 reproduceri dintr-o selecţie din 20, testul de afazie Aachen)
    - proceduri structurate, de ex. Wechsler-memory-Scale (versiune revizuită)
  - *memoria veche*: chestionar despre autobiografie, evenimente ale ultimului an, despre personalităţi cunoscute şi cunoştinţe semantice

Diagnostic diferenţial

- **perturbări funcţionale de memorie din tulburări psihice [723]:** uitarea "imediată" a intenţiei şi comunicărilor, neînregistrarea lecturilor, convorbirilor telefonice, absenţă spirituală,

acţiuni greşite, evenimente de "blocare" şi de "rupere a filmului", tulburări în găsirea cuvintelor, senzaţie de gol şi alte simptome psihosomatice

- **amnezia psihogenă**: tulburare izolată sau cu totul predominantă a memoriei vechi mai ales pentru autobiografia mai nouă; în strictă contradicţie cu amnezia organică (şi cu amnezia tranzitorie globală), este de regulă perturbată şi învăţarea nouă a cuprinsurilor intacte; cauza: şocuri emoţionale
- **tulburări simulate de memorie cu fond psihiatric şi necunoscut**

1.2.5. Afazia

Definiţie

- perturbarea comunicării verbale (fără implicarea celei nonverbale, gesticulatorii, mimice sau a limbajului corporal)

Funcţii parţiale ale vorbirii: pot fi afectate frecvent în funcţie de tipul de afazie, dar şi în mod diferit:

- **exprimarea vorbirii**: vorbire spontană, imitare, citire, denumire, scriere (liberă şi după dictare), melodicitatea vorbirii, articularea vorbirii
- **recepţia vorbirii**: înţelegerea cuvintelor (spuse şi citite), înţelegerea exprimărilor verbale logice, înţelegerea prin semnificaţii codificate gramatical şi prin intonaţia vorbirii

Definiţii de noţiuni

- **agramatism**: neglijarea totală a regulilor gramaticale
- **anartrie**: cea mai gravă formă de apraxie a vorbirii, incapacitatea de a vorbi
- **anomie/disnomie**: tulburări în găsirea cuvintelor, tulburări în numiri
- **afemie**: apraxia vorbirii prin leziune corticală
- **dizartrie**: tulburări de articulare în cazul unei vorbiri intacte
- **disfonie**: tulburări de fonaţie (tulburarea formării sunetelor)
- **disprozodie**: tulburări ale melodiei vorbirii (alterarea melodicităţii vorbirii)
- **ecolalie**: repetarea propoziţiilor sau părţilor de propoziţie ale partenerului de discuţie
- **jargonafazie**: vorbire abia inteligibilă, plină de greşeli (substituirea unor cuvinte cu neologisme inexistente fără semnificaţie sau doar deformate fonetic şi incomprehensibile pentru anturaj)
- **logoree**: creşterea exagerată şi necontrolată a ritmului şi a debitului vorbirii
- **logoclonie**: perseverare verbală prin repetarea ritmică a unor cuvinte, expresii sau silabe
- **mutism**: lipsa manifestărilor verbale în ciuda stării de vigilenţă
- **neologisme**: pseudocuvinte nou create
- **paragramatism**: formarea de proproziţii greşite din punct de vedere gramatical
- **parafazie > fonematică**: cuvânt greşit din punct de vedere sonor, posibil de recunoscut
- **parafazie > semantică**: folosirea unui cuvânt greşiţ, dar existent şi adesea cu un alt înţeles
- **prozodie**: ritmicitatea şi muzicalitatea cuvintelor condiţionată lingvistic şi emoţional
- **schizoafazie**: vorbire dezintegrată abia inteligibilă, apărută la psihoze schizofrenice
- **blocajul vorbirii**: criză afazică, blocarea vorbirii, incapacitate bruscă de a vorbi, ca fenomen epileptic în cadrul unei epilepsii temporale sau în cadrul crizelor frontale complex-parţiale (în cazul tumorilor ariei motorii suplimentare [AMS] şi în cazul atacurilor ischemice tranzitorii)
- **automatisme de vorbire**: fraze repetate, cuvinte sau fragmente fără referire la situaţie
- **apraxia vorbirii**: tulburarea articulării şi melodicităţii, în situaţia unei vorbiri intacte
- **stereotipuri**: exprimări repetate, care prin conţinut au legătură cu situaţia
- **strategie de eludare**: evitarea noţiunilor simple, acestea fiind înlocuite cu cele înrudite
- **tulburări de găsire a cuvintelor**: cel mai frecvent simptom afazic, evitare prin strategii de înlocuire, descriere, gesticulare
- **devieri**: tulburări de gândire în psihoze

Forme standard

- **afazie amnestică**: tulburarea găsirii cuvintelor şi înlocuirea lor cu parafazii semantice, mai rar fonematice; limbaj fluent, înţelegere bună; prognostic bun, uneori formă minimală de afazie
- **afazie-Broca (afazie "motorie")**: vorbire nefluentă, forţată, disprozodică şi prost articulată, cu parafazii fonematice şi paragrafii, agramatisme, vocabular redus, cu înţelegere bună
  - ➢ *Diagnostic diferenţial*: apraxia vorbirii: sindrom cortical cu leziuni aproape de aria Broca, cu apraxie oro-buco-facială, iniţial asociată cu afazie Broca (vorbire păstrată, testare: prin scris)

- **afazie-Wernicke (afazie "senzorială")**: vorbire fluentă, neforţată, prozodic intactă, bine articulată, însă cu paragramatism, numeroase parafazii (mixte) şi neologisme până la neînţelegere ("jargon"); posibilitatea înţelegerii vorbirii este puternic perturbată; citirea şi scrierea perturbate
- **afazie globală**: înţelegerea şi exprimarea vorbirii perturbate, comunicarea verbală abia posibilă; automatisme de vorbire şi stereotipii; prognostic nefavorabil, parţial trecere în afazie Broca
- **privire de ansamblu**

	Afazie amnestică	**Afazie Wernicke**	**Afazie Broca**
Exprimarea	deseori fluentă	fluentă	nefluentă
Articularea	deseori neperturbată	deseori neperturbată	deseori dizartrică
Prozodie	deseori menţinută	deseori menţinută	nivelată
Construirea propoziţiei	puţin perturbată	paragramatism	agramatism
Alegerea cuvintelor	strategii de înlocuire	multe parafazii semantice, neologisme, formă extremă de jargon semantic	multe parafazii fonematice
Structura sunetului	puţine parafazii fonematice	multe parafazii fonematice, neologisme, jargon fonematic	multe parafazii fonematice
Înţelegerea	uşor perturbată	puternic perturbată	uşor perturbată
Repetarea cuvintelor	intactă	perturbată	perturbată

Forme speciale

- **afazie de conducţie**: în special repetare greoaie, perturbare a cuvintelor (citirea şi scrierea după dictare sunt perturbate), parafazii fonematice; în rest date neconcludente
- **afazie transcorticală**: perturbare puternică a vorbirii spontane şi/sau înţelegerii vorbirii: tulburări în găsirea cuvintelor; imitare foarte bine păstrată
- **surditate verbală**: deconectarea cortexului auditiv bilateral şi a ariei Wernicke ("afazie pur senzorială")
- **privire de ansamblu**

	Afazie de conducţie	**Afazie transcortical-senzorială**	**Afazie transcortical-motorie**
Exprimarea	fluentă, repetare puternic perturbată	relativ fluentă: repetare neperturbată (în unele condiţii ecolalie), denumirea perturbată	început de vorbire greoi, imitare neperturbată, exprimare săracă, nefluentă: "efect de încălzire"
Articularea	neperturbată	neperturbată	la vorbirea spontană articulare greoaie, neperturbată la repetare
Alegerea cuvântului	tulburări în găsirea cuvintelor	tulburări în găsirea cuvintelor, multe parafazii semantice până la jargon semantic	tulburări în găsirea cuvintelor
Structura sunetului	multe parafazii fonematice	multe parafazii fonematice	fără parafazii
Înţelegerea	neperturbată	puternic perturbată	neperturbată
Leziunea	fasciculul arcuat	girus angular	zona dorsală şi rostrală a ariei Broca

Leziune(i) cauzatoare

- **afazie amnestică**: arii diferite predominant posterioare (temporale şi parietale)
- **afazie Broca**: părţi posterior-inferioare ale lobului frontal stâng, adică piciorul celei de a 3-a circumvoluţiuni cerebrale frontale şi zona subcorticală corespunzătoare (sindrom tipic vascular: artera prerolandică)
- **afazie Wernicke**: părţi posterior-superioare ale lobului temporal stâng: sindrom vascular al arterei temporale posterioare
- **afazie globală**: atacuri extinse în teritoriul de distribuţie al arterei cerebrale mijlocii stângi.

Examinare

- **procedee de testare - "Bedside":**
  - *verificarea vorbirii spontane*: a lăsa să descrie o imagine, întrebări despre profesie
  - *verificarea denumirii*: obiecte, imagini, noţiuni definite (care maimuţă are părul lung şi roşu?)
  - *verificarea scrierii* (de ex. adresa proprie, propoziţii întregi, cuvinte compuse mai lungi "Hallenhandballmeisterschaft")
  - *verificarea înţelegerii limbii* cu îndrumări în mai multe etape (de ex. "aşezaţi creionul între farfurie şi ceas")
  - *verificarea citirii* cu texte mai dificile (de ex. un paragraf dintr-un manual)
  - *verificarea repetării* vorbirii cu cuvinte singulare şi propoziţii întregi
- **procedee formale de testare**: testarea tuturor funcţiilor parţiale principale cu ajutorul testului de afazie de la Aachen (AAT)

Tulburări de vorbire în leziuni ale emisferei drepte (nedominante)

- **generalităţi:**
  - emisfera dreaptă deţine *compentenţa lexicală* (înţelegerea vorbirii) şi capacitatea de citire pentru substantive concrete şi frecvente, mai puţin pentru verbe
  - *capacitatea de exprimare* (de ex. după emisferectomii) este redusă (propoziţii foarte scurte, vorbire automată precum succesiunea numerelor, zilele săptămânii)
  - contribuţia de bază constă în aspecte din afara "lingvisticii" (prozodie, referinţă de context a vorbirii, lexic); în situaţia normală contribuie la performanţele de vorbire şi este indispensabilă pentru completa competenţă a vorbirii
  - la copii are *contribuţie hotărâtoare pentru recuperarea afaziei* prin transferul capacităţii vorbirii de pe stânga pe dreapta; la adulţi se realizează numai un transfer puţin important; predominanţa originară dreaptă sau bilaterală a vorbirii este foarte rară !
- **afazie "încrucişată"**: afazie prin leziuni ale emisferei drepte:
  - în predominanţă originară pe partea dreaptă sau bilaterală sau cu predominanţa pe partea dreaptă moştenită după leziuni precoce ale emisferei stângi
  - parţial şi în măsură redusă apar simptome disfazice în cazul stângacilor şi ambidextrilor
- **tulburări de vorbire în leziuni drepte cu dominanţă verbală stângă:**
  - *lingvistic*: deficitele devin evidente la verificarea cu teme mai pretenţioase, abia diferenţiabile de deficitele după leziuni pe emisfera stângă, în general însă sunt limitate; dar la copii apare o tulburare afazică după leziunile emisferei drepte (mult mai frecvent)
  - *prozodie*: poate exista o modificare importantă a înţelegerii (decodificării) intonaţiei emoţionale precum şi lingvistice; dificultăţi pot apare şi în exprimare (vorbirea este plată şi monotonă; tulburări ale intonaţiei, melodiei propoziţiei etc.)
  - *fluenţa, înţelegerea, referinţa la context*: parţial dificultăţi importante în producerea exprimărilor mai lungi, interconectate, referitoare la un anumit subiect (comunicare, povestire) şi greutăţi de înţelegere a unui context, în găsirea "variantei corecte" pentru o situaţie comunicativă, aprecierea plauzibilităţii exprimărilor, recunoaşterea intenţiei partenerului de dialog; dificultăţi de a explica expresiile şi proverbele, de a înţelege glumele şi umorul
  - *comportament*: tendinţa spre o vorbire bizară, se reflectă asupra comportamentului; indiferenţă generală, tendinţă la observaţii irelevante, folosirea metaforelor; exprimare problematică ca urmare a impresiei distorsionate asupra mediului înconjurător şi a bolii

1.2.6. Tulburări de vorbire [360]

Denumire	Definiţie respectiv fenomenologie	Coordonare topică
Logoclonie	Perseverare verbală cu repetarea ritmică, necontrolată a unor silabe, cuvinte, expresii	ca mai sus
Dizartrie	Tulburări de articulare în cazul unei vorbiri intacte	neuron central (pseudobulbar) sau periferic (bulbar) motor
Dizartrie paroxistică	Ca mai sus, sub formă de crize	trunchi cerebral, în special punte (focare cerebeloase)
Repetări	Repetare necontrolată a propoziţiilor, corelată cu o vorbire monotonă, lentă	afecţiune a ganglionilor bazali de tip hipokinetic-rigid
Palilalie	Repetarea involuntară şi incorectă a unor cuvinte, de obicei ultimele dintr-o frază	ca mai sus

Vorbire explozivă	Nearmonică, neregulată, tare, discontinuă	cerebel
Vorbire scandată	Detaşată, discontinuă, tare, cu despărţirea părţilor componente ale propoziţiei	cerebel
Rinolalie deschisă	Nazalizare suplimentară a vorbirii	epifaringe
Rinolalie închisă	Nazalizare insuficientă a vorbirii	epifaringe
Disfonie	Redare perturbată a sunetului prin organele care produc sunetele, inclusiv laringele	laringe
Apraxie a vorbirii	→apraxie p. 11	cortex, aproape de aria Broca

1.2.7. Apraxie [210]

Definiţii

- **apraxie**: tulburări ale nivelului de organizare a schemelor motorii: perturbarea execuţiei intenţionale a mişcărilor cu un anumit scop, ale feţei şi membrelor, cum ar fi gestica şi folosirea uneltelor, situaţie în care funcţiile motorii sunt intacte, iar menţinerea mişcărilor ordonate neintenţionată (clasificarea formelor de apraxie este controversată!) (componente cognitive respectiv motrice)
  - **apraxie ideomotorie**: perturbarea mişcărilor individuale, puţin relevante de la o zi la alta
  - **apraxie ideatorie**: tulburarea planificării mişcării (alegerea părţilor corpului, configuraţia şi secvenţionarea acţiunilor combinate), relevante de la o zi la alta

Leziune(i) cauzatoare: aproape întotdeauna leziuni pe partea stângă, în special cortexul inferior parietal (girusul angular şi supramarginali, cortex de asociaţie plurimodal), leziuni ale zonelor subcorticale şi ganglionilor bazali

Tulburări asociate: apraxia ideomotorie apare rareori, iar apraxia ideatorie niciodată fără o afazie cel puţin uşoară, invers numai puţini pacienţi afazici prezintă apraxie ideatorie (nici o corelaţie cauzală, ci localizatorie; apraxia, în general, este semnificativ mai rară decât afazia)

Alte forme de "apraxie" fără referire la apraxie

- **apraxia kinetică a membrelor**: perturbarea engramei motorii (după Liepmann); după aprecierile actuale nu este vorba de o apraxie veritabilă, ci, mai degrabă, de o tulburare unilaterală a motricităţii fine controlaterală faţă de o leziune situată în cortexul premotor (= frontal)
- **apraxia membrelor**: sindrom de disconecţie; apraxie marcată pentru mâna stângă în cazul secţiunii anterioare a corpului calos; numai căile motorii către membrul superior îşi au originea exclusiv în cortexul motor, de aceea numai mâna stângă are nevoie de impulsuri transcaloase
- **apraxia tactilă**: asociată cu astereognosia; problemă a recunoaşterii şi manipulării obiectelor situate controlateral faţă de leziunea cortexului de asociaţie somatosenzorial (parietal)
- **apraxia video-motorie**: perturbarea prehensiunii comandate vizual în leziuni parieto-occipitale (de cele mai multe ori bilaterale)
- **apraxia pleoapelor** (→ p. 25): tulburarea închiderii voluntare a ochilor sau deschiderii lor prin leziuni corticale şi degenerare sistemică
- **apraxia vorbirii (afemie)**: perturbarea articulării cu o motricitate a vorbirii menţinute (fără dizartrie) şi competenţa vorbirii; trecere spre afazie Broca
- **apraxia frontală a mersului**: o perturbare gravă a mersului (în cazul unei hidrocefalii cu presiune normală, pacienţii au tulburări de echilibru, de ex. la rotirea pe propriile picioare)
- **apraxia constructivă** (vezi mai jos): imposibilitatea realizării montajelor, construcţiilor, schiţelor, desenelor, tulburare vizual-spaţial-constructivă; apare în leziuni parietale drepte sau stângi

Simptome ale apraxiei

- apraxia este de regulă bilaterală; în cazurile cu hemipareze drepte pacienţii nu realizează adesea perturbarea, deoarece cred că mâna stângă este, în general, inabilă
- incapacitatea îmbrăcării, utilizării tacâmurilor, uneltelor, de a face grimase intenţionate (apraxie bucofacială)
- apraxia este mai puţin evidentă pentru mişcări executate cu un obiect decât pentru cele pantomimice-imitative (relevant la afazici care sunt nevoiţi să gesticuleze)
- sunt păstrate deseori: mişcările reflexe, dobândite, învăţate şi de exprimare (râs, plâns), mişcările combinate (sprijinire, ţinere, legănare) şi elementare (strângerea mâinilor), *imitaţia* mişcărilor individuale ale mâinilor, gurii sau feţei (se menţin mişcările comandate verbal)

Diagnostic diferențial

- **pareze** ale mișcărilor gurii, feței, capului și trunchiului, ataxie, neglijare (→ p. 12), forme speciale (vezi mai sus)
- demență, reducerea vigilenței, tulburări în înțelegerea vorbirii, abulie, lipsă de cooperare

Examinare

- **generală**: se verifică alternativ stânga și dreapta, se solicită verbal mișcări individuale și pantomimice; în caz de eșec ele se execută mai întâi de către examinator și apoi se lasă să fie imitate de către pacient, apoi se cer mișcări combinate
- **greșeli tipice apraxice (dispraxice)**: areactivitate; mișcări fără sens; perseverare, mișcări neîndemânatice; *body parts as objects* folosirea părților corpului ca obiecte (a se curăța dinții cu degetele); mișcarea individuală este intactă, totuși secvenționarea este greșită; imitația este intactă, dar execuția comenzilor este greșită
- **mișcări concrete și mișcări simbolice**:
  - *mână*: folosirea obiectelor concrete (îndoirea hârtiei, punerea ochelarilor, prinderea acelor de siguranță etc.), punerea părții dorsale a mâinii pe piept, atingerea urechii de pe partea opusă pe la spate, îndoirea unui deget sau a tuturor într-un anumit mod, amenințarea cu degetul, "autostop", "a arăta o pasăre", a face semne
  - *oro-buco-facial*: răsfrângerea buzelor, fluierat, mișcarea limbii lateral încoace și încolo sau plescăire, stingerea chibritului, băutul prin pai, lingerea buzelor, umflarea alternativă a obrajilor
- **arătarea folosirii unui obiect prin pantomimă**: punerea aței în ac, deschiderea ușii, perierea părului, înșurubarea (unui șurub), cosit, folosirea tacâmului, selectarea numerelor de telefon
- **secvențe de mișcare**: de ex. "arătați cum se scoate o țigară din pachet și se aprinde"
- **mișcări rapid coordonate**: trasarea literelor în aer, urmărirea mișcării degetelor examinatorului, baterea ritmului cu un deget sau imitarea baterii ritmului

1.2.8. Tulburări de prelucrare vizual-spațială

Definiția prelucrării vizual-spațiale

- înțelegerea și reprezentarea relațiilor spațiale dintre obiecte și reproduceri (în cazul văzului intact, gnosisului vizual, practicii, inteligenței și atenției spațiale)
- **aspecte parțiale importante**: orientarea spațială în mediul înconjurător și pe corp, capacitatea de reprezentare spațială pentru obiecte și reproduceri, practică constructivă (desenare, copiere, montare); calcule cu cifre cu mai multe poziții, citirea cadranelor cu cifre, îmbrăcatul
- **"sindrom-Gerstmann"** – noțiune depășită

Leziune(i) cauzatoare: cortex parietal de asociație (cu precădere girus supramarginal și angular), dreapta și stânga, în special bilateral (boala Alzheimer); delimitarea tulburărilor parțiale (de ex. percepția și construcția) după leziunile diferitelor arii respectiv emisfere este discutabilă

Simptome: sindrom cu multiple componente, între altele (în funcție de gravitate) cu tulburări ale capacității de reprezentare vizual-spațială, tulburarea orientării spațiale, "apraxie" constructivă, tulburări de calcul, apraxie de îmbrăcare, tulburare spațială a cititului, sărirea peste rânduri, omisiuni, tulburări spațiale ale scrisului, "agnosia" orelor, autotopoagnosie

Examinare

- **procedee de testare – "Bedside"**:
  - *observarea orientării spațiale* în ortostațiune, a îmbrăcării
  - *citirea și desenarea cadranelor de ceas*
  - *desenarea figurilor simple și complexe*, de ex. cub-3D, figura-Rey
  - *desenarea*, de ex. a unei biciclete, a imaginii în oglindă a unei figuri, a unei case
- **procedeu de testare formală**: test mozaic și așezarea figurilor (testul Hamburg-Wechsler), teme de rotație mentală și a capacității de reprezentare spațial-geometrică din diferite teste standardizate de potrivire, de realizare

1.2.9. Neglijarea

Definiție: perturbare lateralizată a atenției pe partea controlaterală leziunii în cazul păstrării conștienței, mai ales în leziuni situate pe emisferul drept

Definiția atenției spațiale: capacitatea (spontană sau dirijată) de a dirija atenția prin stimuli tactili, vizuali sau acustici din diferite segmente ale spațiului înconjurător (subiective)

Leziune(i) cauzatoare: parietal drept (inferior), mai rar leziuni talamice drepte și ale ganglionilor bazali sau localizate frontal dorsal sau median pe dreapta, leziuni parietale stângi (cu neglijare dreapta)

Tulburări parţiale: neglijare motorie pentru o extremitate sau o altă parte a corpului; există şi neglijări parţiale senzitive, vizuale, auditive

Simptome: împiedicarea de obstacole, neglijarea unor părţi ale corpului, obiectelor şi persoanelor pe partea neglijată; sunt perturbate rotaţia capului şi dirijarea privirii, deplasarea procesului de căutare vizuală şi tactilă pe partea leziunii; reabilitarea mai dificilă în cazul hemiparezelor stângi; de regulă ameliorări în decurs de săptămâni până la luni de zile; deficite persistente mai ales pentru stimulii simultani bilaterali (de ex. probleme majore privind capacitatea de conducere a autovehiculelor!)

Tulburări asociate

- frecvent suprapunerea şi agravarea neglijării prin hemianopsie sau hemipareze stângi
- deseori corelarea neglijării cu anozognosia pentru deficite senzitive/motorii

Examinare

- mai întâi excluderea unei hemianopsii respectiv hemipareze
- **procedeu de testare – "Bedside":**
  - ➢ *solicitarea pacientului*: din ambele părţi, fiind observate întoarcerea şi reacţia acestuia
  - ➢ *fenomen de extincţie*: la stimuli bilaterali concomitenţi (de ex. la atingerea sau mişcările pasive ale degetelor, stimulul nu este conştientizat pe partea afectată)
  - ➢ *citirea*: se observă dacă ambele jumătăţi ale rândurilor tipărite sunt citite la fel de bine
  - ➢ *descrierea de imagini*: se observă dacă elementele imaginii de pe o parte sunt neglijate
- **procedee formale de testare:**
  - ➢ *înjumătăţirea liniilor*: diferite linii vor fi marcate printr-o tăietură pe mijloc
  - ➢ *marcarea desenelor*: cercurile şi cruciuliţele distribuite uniform pe o foaie vor fi încercuite sau tăiate într-un minut (începând de pe partea dreaptă, respectiv stângă)
  - ➢ *desenarea sau copierea* (de ex. a cadranului ceasului, a unui peisaj, a unei figuri); atenţia va fi spre lacunele de pe partea afectată
  - ➢ împărţirea uniformă a obiectelor (de ex. a unor piese de joc) pe o suprafaţă
  - ➢ numirea formelor şi obiectelor prezentate tahistoscopic

1.2.10. Sindromul de lob occipital

Simptome

- **leziuni unilaterale (de emisfer dominant şi nedominant):** hemianopsie omonimă sau anopsie în cadran (vedere maculară), "scotom negativ" (neconştientizat ca scotom), tipică este anozognozia de durată lungă pentru deficitele câmpului vizual
- **leziuni bilaterale**: cecitate corticală, sindrom Anton (anozognozie pentru orbire, remisivă)
- **leziuni parieto-occipitale bilaterale (sindrom Balint):**
  - ➢ *incapacitatea dirijării voluntare a privirii* spre câmpul vizual periferic, dar cu menţinerea mişcărilor de urmărire
  - ➢ *"ataxie optică"*: perturbarea prehensiunii sub control vizual
  - ➢ *inatenţie vizuală în câmpul vizual periferic*

Diagnostic diferenţial

- **interesarea tracturilor optice**: cointeresată şi macula ("scotom pozitiv","ca o perdea")
- **amauroză:** reflexul pupilar la lumină este păstrat

1.2.11. Agnozie vizuală

Definiţia gnoziei vizuale: recunoaşterea stimulilor vizuali complecşi (obiecte, figuri, reprezentări, cuvinte scrise), cu vedere şi capacitate de denumire normală, în cazul păstrării capacităţii intacte de conştientizare elementară, vizuală (de ex. pentru culori, contururi, mişcare şi acuitate vizuală)

Tipuri

- **agnozia obiectelor (formagnozie) metamorfopsie:** incapacitatea de a recunoaşte forme şi contururi, se întâlneşte foarte rar şi nu există în formă pură; se realizează un transfer fluent către centrii specializaţi, asigurând recunoaşterea, fără să rezulte situaţii perturbatoare
  - ➢ *leziune(i) cauzatoare*: cortex de asociaţie occipital vizual bilateral (după hipoxie cerebrală)
- **"agnozia aperceptivă a obiectelor"**: formele simple pot fi sesizate şi de la caz la caz desenate, obiectele însă nu pot fi identificate: greşeli tipice; nerecunoaştere perceptuală, tulburări de discriminare vizuală; denumirile pot fi realizate prin palpare sau după descriere
  - ➢ *leziune(i) cauzatoare*: ca şi la agnozia clasică a obiectelor

- **"agnozie asociată a obiectelor"**: tulburare de denumire vizuală (specifică modalității) cauzată de deconectarea dintre centrii vizuali de prelucrare și centrii vorbirii; rămân menținute ordonarea ilustrațiilor identice sau asemănătoare, denumirea este posibilă prin palpare sau descriere
  - ➢ *leziune(i) cauzatoare*: unilateral stânga posterior (scoarța vizuală) și părțile posterioare ale corpului calos (splenium, respectiv forceps major)
- **pierderea cunoștințelor semantice** pentru obiecte însuflețite sau neînsuflețite; nerecunoașterea nici vizuală, nici cu ajutorul descrierilor ("demență semantică")
  - ➢ *leziune(i) cauzatoare*: cortexul bilateral temporo-bazal (traumatisme, encefalită herpetică, boala Pick temporală)
- **prosopagnozie:** tulburări ale recunoașterii figurilor
  - ➢ *formă ușoară*: tulburarea recunoașterii figurilor familiare în cazul menținerii unei capacități intacte de discriminare
  - ➢ *formă gravă*: tulburarea capacității de discriminare pentru diferite figuri, de regulă cu tulburarea discriminării pentru alte clase de obiecte asemănătoare
  - ➢ *leziune(i) cauzatoare*: zonele inferioare ale scoarței vizuale pe dreapta și substanța albă subcorticală (aproape totdeauna cu defect de câmp vizual!) sau bilateral occipito-temporo-bazal
- **alexia pură**: tulburarea citirii cuvântului și a recunoașterii literelor (cu funcțiile vorbirii intacte) cu descifrarea cuvintelor literă cu literă, cu hemianopsie dreapta și tulburări de prelucrare vizual-spațiale asociate
  - ➢ *leziune(i) cauzatoare*: unilateral stânga occipito-temporal și zone posterioare ale corpului calos (de ex. ischemie în teritoriul arterei cerebrale posterioare)

Examinare

- **procedeu de testare – "Bedside":**
  - ➢ *verificarea capacității de recunoaștere* dintre obiectele reale și ilustrate
  - ➢ *verificarea recunoașterii figurilor* pentru persoane reale, respectiv fotografii (pe cât posibil fără barbă, ochelari, coafuri neobișnuite)
  - ➢ *citire* (lectură)
- **procedee formale de testare**: verificarea activității de conștientizare și discriminare vizuală pentru culori, forme, unghiuri etc.; verificarea câmpului vizual, recunoașterea obiectelor desenate suprapuse, copierea diferitelor reprezentări ale aceloraşi obiecte și figuri, verificarea recunoașterii tactile și definirii

1.2.12. Sindroame de deconectare interemisferică

Definiție: deficite neuropsihologice în leziuni ale corpului calos, comisurii anterioare și hipocampice

Anatomie funcțională

- **comisura anterioară** conectează polii temporali, corpii amigdalieni, structurile paleocorticale mediobazale ale lobilor temporali și ariile de proiecție olfactive
- **treimea anterioară a corpului calos** stabilește legături între lobii frontali – reducerea activității, mutism, apraxia membrului superior stâng (vezi și apraxia membrelor)
- **treimea medie a corpului calos** unește lobii parietali – tulburări de denumiri tactile, agrafia mâinii stângi
- **treimea posterioară a corpului calos** conectează lobii occipitali – dislexie unilaterală sau disgrafie
- **în lezarea aferențelor** ariei primare acustice pe stânga, precum și a fibrelor încrucișate din dreapta: surditate verbală pură

Cauze: obstrucții arteriale (cerebrala anterioară sau posterioară), venoase, leziuni de corp calos, tumori (glioame), hemoragii, intervenții chirurgicale, edem, sindrom Marchiafava Bignami (→ p. 220)

Simptome în cazul dominanței normale (stângi) a vorbirii

- anomie tactilă, disgrafie pe stânga (verbal sau concret pentru noțiuni cunoscute), dislexie vizuală stângă, dispraxia brațului stâng la comenzi verbale, conflict intermanual (semn-*alien hand*)
- agnozie asociativă a obiectelor (vezi mai sus)
- simptome aproape numai la leziuni rapid evolutive, simptome sărace în cazul malformațiilor congenitale (deficit de corp calos)
- capacitate mare de compensație prin corpul calos și prin comisura anterioară
- deseori sunt în prim-plan simptome din partea structurilor învecinate cointeresate (de ex. în sindroame ischemice din teritoriul arterei cerebrale anterioare și posterioare)

Examinare

- **procedeu de testare – "Bedside":**
  - *perimetrie a degetelor*: pacientul stă pe o mână şi arată cu cealaltă dacă vede ceva, existând o hemianopsie controlaterală (aparentă) localizată spre mâna cu care arată (manifestare simetrică)
  - *denumirea obiectelor pipăite cu mâna dreaptă* nu poate fi realizată (disnomie tactilă), dimpotrivă poate fi căutat un obiect identic dintr-o selecţie (*object matching*)
  - *denumirea mirosurilor* care sunt prezentate narinei drepte, este perturbată în cazul lezării suplimentare a comisurii anterioare
  - *mişcări de imitaţie (pantomimice) şi mişcările caracteristice ale mâinii stângi* nu reuşesc în cazul comenzilor verbale, dar pot fi imitate, iar în cazuri urgente (în context situaţional) sunt intacte ("apraxia membrelor", vezi mai sus)
- **procedee formale de testare:**
  - *citirea cuvintelor* care sunt prezentate tahistoscopic (cu o anumită ritmicitate) în câmpul vizual stâng nu reuşeşte; dimpotrivă reuşeşte arătarea obiectelor potrivite (observă: capacitatea de compensaţie a comisurii anterioare pentru transfer a informaţiei vizuale) (dislexie unilaterală)
  - *scrierea,* de ex. cu litere mari nu reuşeşte cu mâna stânga, dar, dimpotrivă, reuşeşte copierea figurilor simple (disgrafie pe partea stângă)
  - *praxia constructivă*: copierea figurilor simple (triunghiuri, pătrate, cuburi etc. reuşeşte mai bine cu stînga decât cu dreapta (la dreptaci)

1.2.13. Sindromul Klüver-Bucy

Leziune(i) cauzatoare: leziuni temporobazale bilaterale
Cauze: compresie (tentorială) a mezencefalului, encefalită herpetică, traumatisme
Simptome: tendinţa exagerată de a folosi gura (toate obiectele se duc la gură, bulimie), agnozie vizuală, deviere comportamentală, hipersexualitate, aplatizare afectivă

1.2.14. Demenţă [666]

Definiţie: afectare psihologică globală dobândită sau congenitală inclusiv cu perturbarea memoriei, cel puţin a altor funcţii psihologice, care conduc la pierderea funcţiei sociale sau profesionale
Leziune(i) cauzatoare: cortex, substanţă albă subcorticală, talamus; sisteme de proiecţie aminergice şi colinergice ale bolilor degenerative
Cauze: (→boli degenerative cu demenţa ca simptom de bază p. 152)
Tipuri

	Demenţă corticală	Demenţă subcorticală	Demenţă frontală
Intens afectate:	-acţiuni (calcul, vorbire, denumire, memoria nouă şi veche, praxie, prelucrarea vizual-spaţială)	-acţiuni central-executive (gândire solicitantă/activă, rapiditate psihomotorie) -acţiune, durată	-gândire abstractă, planificatoare, cu discernământ -gândire solicitantă/activă -iniţiativă şi impulsuri verbale, personalitate
Încă menţinute	personalitatea, acţiunea, vigilenţa, ritm psihomotor	-orientare, vorbire, memorie pasivă (recunoaştere)	-acţiuni vizual-spaţiale, memorie pasivă (recunoaştere)
Boli cauzatoare	-boala Alzheimer -boala Lewy-Body -leziuni cerebrale hipoxice	-encefalopatie hipertensivă, hidrocefalie cu presiune normală, pareze progresive supranucleare, demenţele simptomatice	-traumatisme bifrontale, hemoragii, tumori, boala Pick/ demenţă de tip frontal, leziuni bilaterale ale nucleului caudat, ale nucleului dorsomedial talamic (disconecţie)

Examinare

- **procedee de testare – "Bedside":**
  - *orientare*
  - *testarea diferitelor activităţi cognitive*: numirea obiectelor statice, memoria recentă (chestionare întârziate), copierea figurilor simple şi complexe, interpretarea unei scene (de ex. de

desen animat) sau a proverbelor, calcule, recunoaşterea stimulilor vizuali mai dificili, fluenţa cuvintelor (denumirea animalelor din grădina zoologică)

- *test al complexului atenţie/control central*: vezi acolo
- *test al acţiunilor frontale*: vezi acolo

- **procedee formale de testare** (se pretează numai ca screening respectiv documentarea evoluţiei); test scurt, de ex. *Mini mintal State* (p. 433), *Alzheimer Disease Assessment Scale* (ADAS); *Global Deterioration Scale* (GDS), scale-ADL (*Activity of daily living*)

1.3. Psihosindroame organice (PSO)

K. Schmidtke (versiune medicală de C.D. Popescu)

1.3.1. Privire de ansamblu

Generalităţi

- se deosebesc forme acute (=potenţial reversibile) ale psihosindroamelor organice (PSO) şi forme cronice (= sindroame de deficit), la care se adaugă numeroase particularităţi
- **tulburările secundare ale conştienţei** pot fi descrise pe trei planuri: claritatea conştienţei, conţinutul conştienţei (ordonarea) şi gradul actual de vigilenţă

Etiologie: boli cerebrale şi necerebrale

Diagnostic diferenţial: faţă de psihozele endogene

- **rezultate somatopatologice relevante**: clinică, laborator, imagistică
- **corelarea temporală** a psihozei cu boli ale organismului
- **confirmarea simptomelor principale de tip** psihopatologic ale psihosindroamelor organice

1.3.2. Psihosindromul organic acut

Generalităţi

- perturbare condiţionată organic, instalată rapid, a funcţiilor cerebrale integrative; frecvent reversibil sau ca stadiu iniţial al unui PSO cronic
- **simptomul important frecvent** este tulburarea conştienţei; acolo unde aceasta nu există, s-a folosit mai devreme noţiunea de "sindrom de trecere", care astăzi nu se mai foloseşte

Tipuri

- **tulburare izolată a conştienţei** (→ p. 1): scăderea nivelului de conştienţă
- **stare de confuzie:**
  - *simptome*: gândire incoerentă, dezorientare, frică, agitaţie
  - *cauze*: tulburări funcţionale metabolice sau altele difuze, comoţie cerebrală, stare confuzivă postictală după crize epileptice, intoxicaţii, encefalopatie Wernicke
- **delir:**
  - *simptome*: nelinişte motorie (legănare, balansare), excitaţie, halucinaţii, nerecunoaşterea persoanelor şi situaţiilor, dezorientare, tremor, tulburări vegetative
  - *cauze*: privare de alcool, opiacee, benzodiazepină, intoxicaţii cu alcool, droguri inhalate, psihofarmaceutice, anticonvulsivante etc., dereglări metabolice, stări postictale, contuzii cerebrale, menigoencefalite, febră ridicată, tromboză în teritoriul terminal al arterei bazilare
- **obnubilare:**
  - *simptome*: îngustarea conştienţei, limitarea capacităţii de autocaracterizare critică, reflectantă sau emoţională; amnezie parţială sau completă pentru starea respectivă
  - *cauze*: crize *petit mal* repetate sau crize parţiale complexe repetate, hipoglicemie, intoxicaţie cu droguri, psihogenie
- **sindrom amnestic:**
  - *simptome*: imposibilitatea de a reţine elemente noi, precum şi apelarea conţinutului memoriei vechi (în special date mai noi de natură episodică)
  - *cauze*: episoade amnestice (amnezie tranzitorie globală), encefalopatie Wernicke (→ p. 221, triada compusă din: PSO acut, nistagmus şi ataxie sunt tipice, dar nu obligatorii), alte îmbolnăviri vezi "tulburări de memorie" în capitolul "Sindroame neuropsihologice"
- **sindrom aspontan:**
  - *simptome*: hipokinezie, apatie, exprimare săracă a vorbirii
  - *cauze*: de ex. leziuni bifrontale sau leziuni ale mezencefalului, leziuni difuze ale substanţei albe subcorticale, sindrom Korsakow, traumatisme craniocerebrale

- **sindrom afectiv:**
  - *simptome*: tulburări afective maniacale, depresive, anxioase, lacrimogene, isteriforme
  - *cauze*: de ex. contuzia cerebrală
- **"stare de slăbiciune emoţional-hiperestezică"** = sindrom neurasteniform reversibil
  - *simptome*: vezi mai jos la "sindrom neurasteniform cronic"
  - *cauze*: de ex. contuzie cerebrală, stări post-encefalitice
- **sindrom maniacal**, sindrom paranoid-halucinatoriu, alte manifestări apropiate de psihoze
- **halucinoză** (în special vizuală, tactilă) în alcoolism, supradozare L-Dopa

Terapie

- **tratarea afecţiunii de bază**, cât este posibil
- **la encefalopatie Wernicke**: → p. 221
- **la delir de privare de alcool**: → p. 225
- **la stare de obnubilare epileptică**: 1/2-1 mg clonazepam i.v.
- **la intoxicaţii acute**: → Intoxicaţii p. 233

1.3.3. Psihosindrom organic cronic [549]

Generalităţi

- **subgrupe:**
  - *stări stabile cu deficit constant* în cazul leziunilor cerebrale persistente
  - *sindroame de deficit progresiv* din boli cerebrale procesuale
  - *psihosindroame cerebrale localizate* prin leziuni delimitate
- **simptomele importante**: multe forme ale PSO cronic constau în deficite sau tulburări intelectuale, modificări ale personalităţii şi lipsa de acţiune globală

Tipuri

- **sindrom neurasteniform cronic ("slăbiciunea activităţii cerebrale")**
  - nu este vorba de deficite majore intelectuale sau mnezice, ci de tulburări de concentrare şi memorie, lipsa activităţii
  - "*slăbiciune iritantă*"(modificarea reactivităţii afective); labilitatea afectivităţii şi stării de spirit, excitabilitate, reducerea nivelului de energie psihică
  - "*disfuncţie astenică*"; slăbirea concentraţiei, oboseală anormală, tulburări vegetative (cu precădere vasomotorii)
- **modificări organice ale personalităţii:** manifestări în funcţie de afecţiunea de bază
  - *apatic*, lipsit de acţiune, lent, greoi, inert
  - *euforic*, dificil, lipsit de distanţă, logoreic
  - *iritabil*, nestăpânit, cu dispoziţie labilă
  - accentuarea particularităţilor şi diminuarea caracterelor diferenţiate ale personalităţii
- **demenţă**: staţionară sau progresivă, vezi mai jos → sindroame neuropsihologice p. 15 şi boli degenerative cu simptomul important demenţa p. 152
- **psihosindroame cerebrale locale**, de ex.:
  - *sindrom de lob frontal* (p. 5) după vise, crize, tumori, lues
  - *sindrom Korsakow* (= stare patologică după encefalopatie Wernicke → p. 221); amnezie, deficite frontale, de la caz la caz demenţă
  - *sindrom Klüver-Bucy* (logoree şi/sau agresivitate, dezinhibare sexuală, amnezie) la leziuni bitemporale (→ p. 15)
  - *sindrom amnestic*: → tulburări ale memoriei (p. 6)
- **halucinoze cronice** în alcoolism, sindroame delirante de senescenţă (parafrenie)
- **simptomatologie cronică paranoid-halucinatorie**
- **sindroame de deficit după stări comatoase**, de ex. în cadrul traumatismelor, hipoxiei, edemelor cerebrale, leziunilor de trunchi cerebral, embolii cerebrale grăsoase, encefalite
  - *sindrom apalic* (p. 3); dispariţia funcţiilor corticale, fiind menţinute funcţiile trunchiului cerebral, ritm somn-veghe, mişcările ochilor şi alte automatisme motorii
  - *mutism akinetic* în leziuni diencefalice sau extinse bifrontale în special frontomediale, fără vorbire spontană şi mişcări
  - *demenţă* (→ p. 15)

- *sindrom de hipersomnie*, cu precădere după traumatisme cranio-cerebrale, encefalite şi leziuni talamice

Terapie

- **tratarea pe cât posibil a afecţiunii de bază**
- **în sindromul aspontan după traumatisme sau encefalite** (stadiu postacut) se tratează cu amantadină sau piracetam i.v.
- **în halucinaţii**: neurolepticele polivalente sunt contraindicate la pacienţii cu b. Parkinson (de la caz la caz clozapin)
- **la neliniște, agitaţie**: neuroleptice cu potenţă scăzută

1.4. Sindromul cerebelos

T. Mergner (versiune medicală de C.D. Popescu)

1.4.1. Generalităţi

Funcţia cerebelului: în ceea ce priveşte neocerebelul, rolul său este încă neclar şi ipotetic: armonizarea raportului intensitate – durată al comenzilor cortico-spinale prin intermediul buclei dento-talamo-cortico-ponto-cerebeloase; prelucrarea în module:

- *structuri longitudinale (Folia)*: coordonarea diferitelor segmente aflate în mişcare
- *organizarea transversală*: *(aferenţe, eferenţe)*: felul mişcării, contextul
- **proprietăţi de adaptare**: învăţarea motorie prin bucle rubro-olivo-cerebeloase
- sunt presupuse şi alte funcţii pentru cunoaştere, conştientizare şi comandă autonomă

Anatomie

- **cerebel primar**: arhicerebellum = vestibulocerebel (cu lobul floculo-nodular)
- **cerebel vechi**: paleocerebellum = spinocerebellum (lobul anterior) cu vermis
- **cerebel nou**: neocerebellum = pontocerebellum (lobul posterior) cu emisferele cerebeloase

1.4.2. Sindroame cerebeloase

Sindromul emisferelor cerebeloase

- **ataxia membrelor**, în special afectarea braţelor
- direcţionare greşită, devierea mersului
- **asinergie**: dis- sau adiadocokinezia, dismetrie (hiper-/hipo-), tremor intenţional
- **funcţie de frânare perturbată**: fenome de recul sau *rebound*
- hipotonie, astenie
- **dizartrie cerebeloasă** (cu scandare, vorbire explozivă şi/sau neclară) cu disprozodie

Sindroamele vermiene

- **vermisul superior** (numit anterior sindromul lobului anterior): ataxia trunchiului în ortostaţiune, a mersului (dismetria lungimii pasului), în special a planurilor anteroposterioare
- **vermisul dorsal**: hipometrie cu sacade de partea leziunii şi hipermetrie controlaterală, mişcare încetinită de urmărire cu privirea spre partea leziunii (cu leziuni bilaterale hipermetrie cu sacade bilaterale şi mişcare discretă de urmărire cu privirea)

Sindromul floculo-nodular

- **ataxie în ortostaţiune şi mers** cu căderi (până la astazie şi abazie), ataxia trunchiului
- **tulburări ale mişcării ochilor**: mişcare încetinită de urmărire cu privirea şi diminuare a reflexului vestibuloocular, nistagmus direcţional în leziuni bilaterale, nistagmus vertical inferior (*Down-beat-Nystagmus*)

1.5. Simptome şi sindroame motorii

C.H. Lücking şi B. Landwehrmeyer (versiune medicală de C.D. Popescu)

1.5.1. Definiţii

- **akatisie** (grec. *kathizein*: a sta): senzaţia de "a nu putea sta într-un loc" (= neliniște interioară) corelată cu mişcări variate, repetitive cu localizare preferenţială la nivelul extremităţilor (mutarea greutăţii corporale de pe o parte pe alta până la sosirea la destinaţie); frecvent este condiţionat medicamentos (neuroleptice)
- **akinezie** (grec. *kinesis*: mişcare): imposibilitatea efectuării mişcărilor (diminuarea notabilă a acestora în lipsa unei paralizii) (akinezie), încetinirea mişcării (bradikinezie) şi reducerea amplitudinilor mişcării (hipokinezie) (simptome tipice ale sindroamelor parkinsoniene)

- **asterixis** (grec. *asteriktos*: nesprijinit): mişcări bruşte la nivelul membrelor superioare similare cu flapping, tremor, mioclonus negativ (vezi acolo)
- **ataxie** (grec. *taxis*: ordine): perturbarea coordonării derulării mişcării prin tulburarea acţiunilor grupelor musculare (disinergie), apreciere falsă a ţelului mişcării (dismetrie) şi incapacitatea executării unei succesiuni rapide de mişcări antagonice (disdiadocokinezie)
- **atetoză** (grec. *athetos*: nepotrivit): mişcări involuntare, neregulate, lente, sub formă vermiculară, accentuate distal, frecvent amplificate de activitatea motorie voluntară; delimitare neclară faţă de coree (derulare rapidă a mişcării) şi faţă de distonie (mişcări continue cu atitudini particulare)
- **balism** (grec. *ballein*: a arunca, a centrifuga): mişcări neregulate, cu amplitudine mare, "centrifuge", involuntare ale extremităţilor proximale
- **coree** (grec. *choreia*: dans): mişcări involuntare, neregulate (neritmice, nerepetitive) de scurtă durată, rapide, accentuate distal, care pot fi asimilate cu mişcări gestuale
- **diskinezie** (grec. *kinesein*: mişcare): tulburare de mişcare în adevăratul sens al cuvântului; în sens mai restrâns este folosită pentru perturbări ale mişcării induse medicamentos (diskinezii tardive = diskinezii condiţionate de neuroleptice sau induse de Dopa)
- **distonie** (grec. *tonos*: tensiune): contracţii involuntare, persistente ale muşchilor care determină mişcări sau atitudini anormale şi care în mod tipic pot fi reduse în dimensiune prin manevre speciale (gesturi antagoniste): distonie specifică unei patologii precum crampa scriitorului sau a muzicianului
- **mioclonie** (grec. *klonos*: mişcare violentă): contracţii involuntare, bruşte, de scurtă durată, parţial repetitive ale unor muşchi unici şi simetrici sau ale unor grupe musculare
- **miokimie** (grec. *kyma*: undă): contracţii lente alternative ale unor grupe de fibre musculare, care au un efect schiţat de mişcare, fiind vizibile pe suprafaţa tegumentului
- ***painful-legs-moving-toes-sindrom***: mişcări curente de flexie-extensie a piciorului sau degetelor picioarelor şi mişcări în evantai ale degetelor picioarelor, corelate cu durere profundă în membrul inferior de pe aceeaşi parte; persitenţă în timpul somnului
- ***restless-legs-sindrom*** (→ p. 178) mişcări ale picioarelor concomitente cu senzaţii neplăcute bilaterale (arsură, prurit etc.) care apar în special seara în stare de repaus, cu un debut sub formă imperioasă de mişcare şi sunt asociate cu tulburări de somn şi mişcări nocturne periodice de flexie a picioarelor (*periodic movements in sleep*)
- **rigiditate** (lat. *rigiditas*): tonus muscular crescut la muşchii agonişti şi antagonişti cu rezistenţă uniformă, crescătoare, neelastică (contrar spasticităţii) la mişcări pasive, frecvent şi fenomen de roată dinţată
- **spasm**: crampă cu contracţie musculară lentă (spasm tonic sau clonic)
- **spasticitate** (grec. *spasmos*: crampă, spasm, tresărire): rezistenţă în parte dependentă de viteză la întinderea pasivă a muşchiului care în anumite condiţii scade brusc într-un anumit punct ("fenomenul lamei de briceag")
- **startle** (engl.: a se speria lalolaltă): reacţie excesivă motorie la spaimă care se declanşează prin stimuli bruşti, neaşteptaţi
- **stereotipie**: mişcări coordonate, care se derulează sub aceeaşi formă, se repetă şi care nu se pot suprima voluntar
- ***stiff-person-sindrom*** (→ p. 123): contracţie izometrică plină de forţă şi adesea dureroasă a muşchilor striaţi asemănătoare unui tetanus cronic, de regulă accentuat la origine
- **tic** (franc. tresărire): mişcări scurte, abrupte, neregulate, involuntare de intensitate alternantă şi de complexitate diferită sub formă de ticuri simple motorii (clipiri, încruntarea frunţii, tuse, dregere a glasului), complex motorii sau vocale (coprolalie, ecolalie), care se pot suprima voluntar până la un anumit grad; ticuri generalizate în cadrul sindromului Gilles de la Tourette
- **tremor:** (lat. *tremulare*): mişcare involuntară, ritmică a unei părţi a corpului: în funcţie de activitatea musculară sub formă de tremor de repaus, de atitudine sau de mişcare şi ca tremor specific legat de o funcţie (de scriere, tremor al vocii)

1.6. Tulburările mişcărilor oculare

T. Mergner şi C. Maurer (versiune medicală de C.D. Popescu)

1.6.1. Privire de ansamblu: tulburări centrale importante ale motilităţii oculare

Funcţie	Tulburare	Localizare/Cauză
Repaus	Nistagmus (nistagmus de impuls) (dezechilibru bilateral între sistemele vestibulare)	Labirint, nucleul vestibular, cerebel
	Deviaţii de basculare (*macro square wave jerks*: se menţine intervalul sacadat)	Cerebel, trunchi cerebral
	Opsoclonus (salve de sacade: vezi mai jos)	Cerebel, trunchi cerebral
Fixaţie activă	Nistagmus de fixaţie: Nistagmus pendular dobîndit (vezi mai jos) Nistagmus de impuls sau pendular (vezi mai jos)	Cerebel, defecte în sistemul vizual
Fixaţie excentrică	Nistagmus al direcţiei privirii -specific direcţiei - omnidirecţional (nespecific)	Cerebel (Flocculus), nucleu vestibular, nucleul praepositus hipoglos, centrul de întoarcere a privirii Somnolenţă, intoxicaţie
Sacade	Încetinire	Somnolenţă, intoxicaţie, centru de întoarcere a privirii (de ex. boli de sistem cu participarea trunchiului cerebral, tulburări de metabolism)
	Încetinire/pareză numai în adducţie: oftalmoplegie internucleară (vezi mai jos)	fascicul median longitudinal (FML)
	Perturbarea iniţierii ("paralizia sacadelor")	Leziune acută: AOF (arie oculomotorie forntală) sau coliculul superior
	Prelungirea timpului de reacţie	Somnolenţă, intoxicaţie
	Sacade involuntare	Regiunea AOF
Mişcări lente de urmărire	Mişcare sacadată de urmărire (sacadarea urmăririi privirii) şi suprimare perturbată a reflexului vestibuloocular (RVO)	Cerebel (Flocculus ipsilateral), centrul de întoarcere a privirii ipsilateral, creierul mare parieto-occipital ipsilateral)

1.6.2. Pareza privirii

Leziune(i) cauzatoare

- **pareză orizontală a privirii:**
  - ➢ *formaţia reticulată ipsilaterală paramediană pontină* (FRPP); în leziuni acute: deviaţia privirii contralaterală
  - ➢ *arie oculomotorie frontală controlaterală* (AOF): cu precădere atinse sacadele, cu deviaţie conjugată spre partea cu leziunea; involuţie după zile
- **pareză verticală a privirii**: mezencefal
  - ➢ *comisura posterioară* (Cp): tulburarea sacadelor şi mişcărilor de urmărire la privirea în verticală (în sus) (sindrom Parinaud)
    - o la participarea complexului nucleului oculomotor: eventual tulburarea convergenţei, nistagmus de convergenţă-retractor, privire în sus voluntară cu retragerea pleoapei, încetinirea căderii pleoapelor la privirea în jos
  - ➢ *nucleul interstiţial rostral al FML (riFML)*: perturbarea sacadelor inferioare
  - ➢ *nucleul interstiţial Cajal (NiC)*: eventual afectat, concomitent fenomenul de cap de păpuşă (ochi de păpuşă) vertical (RVO) şi *skew deviation* deviaţie strabică

Cauze

- **pareză progresivă a privirii Steele-Richardson-Olszewski** (→ p. 170; paralizie progresivă supranucleară): sindrom parkinsonian akinetic, rigiditate axială şi perturbări ale mişcărilor oculare
  - ➢ *debut* cu tulburarea motilităţii oculare pe verticală (încetinit, hipometric), antrenată la revenirea ochilor prin componenta rapidă a nistagmusului (= sacade vestibulare sau optokinetice)
  - ➢ *în evoluţie* sunt afectate: întoarcerea orizontală a privirii şi convergenţa; apar şi deviaţii basculante: dispare fenomenul Bell

➢ *de cele mai multe ori se menţin îndelungat*: mişcarea de urmărire cu privirea, fenomenul de cap de păpuşă (RVO)

➢ la rotaţia capului, acesta poate lua parte la stabilizarea (vestibulară, optokinetică) privirii, după cum ochii iau parte sub forma unei rotiri tonice compensatorii

- **parezà progresivà a privirii condiţionată primar vascular** (ganglioni bazali, capsulă internă, mezencefal; cu precădere vertical): imagistică (CT, IRM)
- **degenerare corticobazală** (→ p. 173): cu precădere vertical, în plus deficite senzitivo-motorii semnificativ asimetrice (*alien limb*)
- **boala Whipple** (→ p. 101): suplimentar pierdere în greutate, diaree, artrită, adenopatie limfatică şi febră: indiciu pentru diagnostic (dacă există): oscilaţii de mişcare cu contracţii concomitente ale muşchilor masticatori (mioritmii oculomasticatorii): tratabilă cu antibiotice !
- **boala Parkinson** (→ p. 188): privirea în sus poate fi îngreunată; când şi privirea în jos este semnificativ afectată → suspiciune de PSP

Diagnostic diferenţial

- **oftalmoplegie externă manifestă** (de ex. la neuropatie craniană/miopatie); la pareze ale privirii rămâne de regulă menţinut fenomenul de "cap de păpuşă" (reflexul vestibulo-ocular, RVO)
- **deviaţia privirii** (de cele mai multe ori oblic în sus):

➢ *întoarcerea privirii în crize epileptice*: crize adversive sau (mai frecvent) contraversive la focar frontal şi temporo-parieto-occipital, eventual corelat cu nistagmus "epileptic"

➢ *crize oculogire*: întoarcerea tonică şi torsionarea privirii în sus (ochi, cap şi corp în sus), ca efect secundar al neurolepticelor şi substanţelor folosite la persoane predispuse (terapie cu biperiden [Akineton®]): în caz de sindrom parkinsonian postencefalitic

1.6.3. Oftalmoplegia internucleară (OPIN)

Anatomie: centrul orizontal al întoarcerii privirii FRPP, proiectat pe nucleul abducens; de acolo excitaţia este transmisă pe de o parte pe motoneuronul abducensului, pe de altă parte pe neuronul intermediar; prin fasciculul longitudinal median sunt conectaţi motoneuronii muşchiului drept intern (Nucleul N. III) de partea opusă

Leziune cauzală: fascicul longitudinal median (FLM) ipsilateral la modificarea adducţiei

Cauze: la pacienţi mai tineri adesea SM; alte cauze: infarct de trunchi cerebral, tumoră de trunchi cerebral, inflamaţii

Simptome

- **în poziţia primară** poziţia ochilor corectă (fără diplopie)
- **în convergenţă** adducţia menţinută
- **la privirea sacadată pe partea opusă a leziunii** adducţia este încetinită şi insuficientă, pentru a atinge ţinta privirii; ochiul congener atinge ţinta şi apare nistagmus în direcţia privirii (nistagmus disociat)

Variante

- **leziuni bilaterale**: de multe ori şi perturbarea mişcării verticale de urmărire cu privirea şi al RVO vertical
- **leziuni rostrale**: eventual antrenarea nucleului N. III (→ deficit de convergenţă)
- **leziuni caudale**: eventual antrenarea nucleului N. VI sau al centrului orizontal de întoarcere a privirii (→ pareză a privirii spre partea de focar şi oftalmoplegie internucleară spre partea opusă = *sindrom-unu şi jumătate*)

1.6.4. Opsoclonus

Leziuni: trunchi cerebral, cerebel

Cauze

- **encefalită benignă de trunchi cerebral/cerebel** (procese parainfecţioase/postvaccinale/ virale) la vârste adulte; dispare spontan în decurs de zile până la săptămâni
- **sindrom paraneoplazic** la vârsta adultă (→ p. 121), respectiv la vârsta copilăriei (neuroblastom)
- vascular, hipoxic, toxic (de ex. antidepresive triciclice)
- encefalopatie mioclonică infantilă Kinsbourne (*dancing eyes and feet*)
- encefalite de trunchi cerebral şi de cerebel la vârsta copilăriei (Cogan)

Simptome
- salve de sacade orizontale şi verticale fără interval intersacadic
- eventual asociat: salve de mioclonii, ataxie, radiculite

Diagnostic suplimentar: electronistagmogramă: salve de sacade la care intervalul intersacadal este mărit după închiderea pleoapei
Diagnostic diferenţial
- **flutter ocular**: numai mişcări orizontale (subgrupă de opsoclonus, aceleaşi cauze)
- **grupe de sacade involuntare cu interval intersacadic menţinut**:
  - *contraimpulsuri* (*square wave jerks*): < 5°, la leziuni de cerebel, oboseală, excitabilitate
  - *deviaţie basculantă* (*macrosquare wave jerks*): > 5° cu precădere la leziuni ale cerebelului şi atrofii de sistem

1.6.5. Skew Deviation – deviaţie strabică
Cauze: patologia unilaterală a sistemului otolitic central, periferic al unei părţi (Labirint – N. VIII – nucleul vestibular lateral şi grupul nuclear γ – FLM (încrucişare) – nucleul interstitial Cajal
Perturbaţii asociate: sindrom Wallenberg (→ p. 48), oftalmoplegie internucleară
Simptome
- disociaţie verticală a axelor ochilor (la încrucişare: ochiul ipsilateral în jos, cel contralateral în sus), tonic sau fazic
- eventual combinat cu rotaţia ochiului şi bascularea capului ipsilateral (*ocular tilt reaction*)
- subiectiv poate părea spaţiul aplecat spre partea opusă

1.6.6. Sindromul Moebius
Pareză/plegie de nerv abducens şi de nerv facial prin aplazia nucleilor VI şi VII congenital, frecvent bilateral (sunt posibile şi alte pareze de nervi cranieni: III, V, XI şi XII) şi facultativ asociat cu malformaţii în zona capului, cutiei toracice şi extremităţilor

1.6.7. Sindromul Duane
Definiţie: tulburări ale mişcărilor oculare determinate de anomalii de inervare prin implicarea nervului cranian III, transmis autosomal recesiv sau poate fi asociat şi cu alte tulburări de mişcare
Simptome: adducţia ochilor (muşchiul drept intern), asociată cu retracţia globului ocular cu îngustarea fantei palpebrale, rareori cu diplopie
Tipuri:
- **tip I**: simptome caracteristice şi pareză de abducţie (muşchiul drept extern)
- **tip II**: simptome caracteristice şi pareză de adducţie
- **tip III**: simptome caracteristice şi suplimentar pareză de abducţie şi adducţie

1.6.8. Apraxie oculomotorie
Definiţie: perturbarea generării sacadelor excentrice (întîrziat, hipometric) în cazul capului fix
Etiologie / leziuni cauzatoare
- **formă congenitală** (apraxie oculomotorie congenitală = Sindrom-Cogan: sunt afectate numai mişcările orizontale ale ochilor, în plus frecvent şi tulburări de poziţie (agenesie a corpului calos, hipoplazie cerebeloasă)
- **formă dobândită** în cazul leziunilor fronto-parietale bilaterale de cortex: sunt afectate şi mişcările verticale ale ochilor

Simptome: pacientul mişcă capul în direcţia în care intenţionează să privească, pentru ca printr-un reflex vestibulo-sacadic să aducă ochii spre ţinta dorită
Diagnostic diferenţial: implicarea extremităţii cefalice în alte boli la care sacadele sunt puternic încetinite şi micşorate (de ex. "Ataxia teleangiectatica", boala Gaucher, boala Niemann-Pick), în astfel de cazuri fiind totuşi afectate şi sacadele vestibulare şi optokinetice (componente rapide ale nistagmusului)

1.6.9 Privire de ansamblu: forme patologice importante de nistagmus

Nistagmus (N)	N spontan vestibular, periferic	N spontan vestibular, central	N Downbeat[1]	N Upbeat[1]	N periodic-alternant (NAP)	N de fixaţie congenital	N de fixaţie latent	N de fixaţie-pendular moştenit
Direcţie/ forma bătăii (F)	F de impuls, orizontal	F de impuls, posibil toate direcţiile	F de impuls, în jos (eventual disociat sau schimbarea direcţiei prin convergenţă)	F de impuls în sus	F de impuls, orizontal crescător şi descrescător, schimbarea periodică a direcţiei *)	F de pendulare şi (la privire laterală) F de impuls; la schimbarea periodică a direcţiei, la tremor al capului	F de impuls, ambii ochi, spre partea ochiului de fixat, adică schimbarea direcţiei la schimbarea acoperirii	de cele mai multe ori formă de pendul complex, eventual disconjugat cca. 3,5 Hz
Deblocare (crearea unei căi) Privire (P)	P în direcţia bătăii, scuturarea capului, eventual poziţie culcat	P în direcţia bătăii, scuturarea capului, eventual poziţie culcat	P laterală în direcţia bătăii (sau direcţia contrară) poziţie de atârnare a capului	P în direcţia bătăii, convergenţă poziţie, atârnare a capului	P în direcţia bătăii	fixaţie, privire laterală	acoperirea unui ochi, privire în direcţia bătăii	fixaţie, privire laterală
Supresiune	supresiune vizuală bună	supresiune vizuală proastă	zonă-nul (se preia spontan)	-	supresiune vizuală	convergenţă, zonă-nul	privire în aducţiune	convergenţă, zonă-nul
Leziune/ Cauză	labirint, N.VIII	nucleu vestibular, Vestibulo-cerebellum, căi vestibulare ascendente	cu precădere trecere craniocervicală (sindrom Arnold-Chiari), alte procese în sfera medulla oblongata sau a (Vestibulo-) cerebellum-ului	cerebel, bulb (atrofie sistemică, SM, procese inflamatorii şi dislocante)	cerebel, sindrom Arnold-Chiari (atrofie sistemică, SM, inflamaţii şi dislocante), intoxicaţii, congenital	perturbare congenitală în sistemul vizual (cu precădere sistemul-MUP), frecvent asociat cu tulburări de pigmentare (albinismus)	congenital ; ocazional descoperit abia la o examinare neurologică ; perturbarea sistemului MUP vizual sau special optokinetic	SM, amauroză unilaterală, infarctizări de trunchi cerebral cu hipertrofia secundară a olivelor ("Mioklonus oculopalatin")
Particula-ritate	fără alte tulburări de motilitate a ochilor (Nistagmusul poate simula MUP sacadat şi NDP) şi simptome neurologice	frecvent cu alte perturbări verticale ale mişcărilor ochilor (MUP sacadat, NDP, tulburarea sacadelor) şi simptome neurologice	frecvent cu alte perturbări verticale ale mişcărilor ochilor (MUP sacadat, NDP, tulburarea sacadelor) şi ataxie	frecvent cu alte perturbări verticale ale mişcărilor ochilor (MUP sacadat, NDP, tulburarea sacadelor)	frecvent şi MUP sacadat, NDP ; încercare de terapie cu Baclofen 10 mg sau antiepileptice	la 15% şi strabism ; inversiunea reflexului opto-kinetic (componente rapide în direcţia modelului în dungi), fără oscilposie	mereu strabism ; direcţie preferată a MUP temporal-nazală ; dacă s-a declanşat, atunci oscilopsie ; lămurirea pacienţilor : naiv !	tremor al capului, extremităţilor sau vălului palatin

MUP : mişcare (mis[illegible]e urmărire cu privirea, NDP : nistagmus al direcţiei de privire
[1]formă particular [illegible]nusului spontan vestibular central, *) 1,5-3 minute

1.7. Tulburări ale mişcării pleoapelor

K. Schmidtke (versiune medicală de C.D. Popescu)

Fiziologia mişcării pleoapelor

- **muşchi participanţi**: muşchiul ridicător al pleoapei superioare (neuronul motor se află în porţiunea caudală, nucleul impar la capătul caudal al nucleului oculomotor), muşchiul tarsal (simpatic) reglează deschiderea fantei palpebrale; muşchii frontali intervin indirect în ridicarea pleoapei superioare; muşchiul orbicularul pleoapelor este singurul care închide pleoapa
- **centre de conectare premotorie**: aria supraoculomotorie (ASO, o parte a substanţei cenuşii periapeductale Graus), nucleul comisurii dorsale (nCD)
- **lăsarea pleoapei la privirea în jos**: inhibiţia ridicătorului pleoapei plus factori mecanici (pur pasivi)
- **coordonarea mişcărilor verticale ale ochilor şi pleoapelor**: nucleu interstiţial rostral al fasciculului median longitudinal (riFML): control premotor al muşchiului ridicătorului pleoapei; muşchiul drept superior este strâns corelat
- **închiderea voluntară a pleoapei**: cortex frontal
- **frecvenţa clipirilor**: reflex extrapiramidal motor cu reglare dopaminergică

1.7.2. Ptoza

Cauze [724]

- **pseudoptoză**: procese orbitare, dermochalasis/blefarochalasis, deplasarea fiziologică a pleoapei la parèza privirii în jos şi încercarea de a privi în jos; strabism vertical, retracţie controlaterală a pleoapei (compensatorie, *Hering' s law of equal innervation*), diferenţă între fantele palpebrale >1 mm, la cca 10% dintre persoanele sănătoase
- **musculare (de cele mai multe ori, dar nu totdeauna, bilateral)**: miastenia gravis (→ p. 298), sindrom Lambert-Eaton, intoxicaţie botulinică, miopatii mitocondriale, distrofia miotonică, paralizie periodică familială, marasm, hipotrofie congenitală a ridicătorului palpebral, ruptura aponevrozei ridicătorului palpebral la purtătorii de lentile dure de contact
- **nervos (de cele mai multe ori unilateral)**: leziunea fasciculului intracerebral al nervului oculomotor (diabet, traumatism), pareze oculomotorii benigne ciclice (copii)
- **nuclear (totdeauna bilateral)**: infarct, traumatisme, hemoragie, inflamaţie, tumoră în regiunea nucleului N. III (mezencefal caudal), encefalopatie Wernicke, foarte rar ptoză pură fără tulburări oculomotorii secundare în leziunea izolată a subnucleului motor ridicător
- **deficit de simpatic (sindrom Horner p. 307)**: de cele mai multe ori unilateral, mai degrabă ptoză redusă, cu mioză
- **supranuclear**: traumatism frontal drept sau bilateral, leziunea cortico-nucleară a căilor, sindrom-Marcus-Gunn (anomalie congenitală sau posttraumatică de inervaţie (de ex. sincinezia pleoapelor la masticaţie, căscat), boală Parkinson (→ p. 188)

1.7.3. Retracţia pleoapei

Cauze [724]

- **semn pseudo-Graefe**: ridicare unilaterală la privirea în jos sau spre interior. Cauză: Sincinezia pleoapei prin încadrarea greşită în leziunea nervului oculomotor
- **pseudoretracţie**: retracţie aparentă a pleoapei în exoftalmie, retracţie compensatorie a unei pleoape la ptoza controlaterală (*Hering' s law of equal innervation*), bilateral în pareze izolate ale privirii în sus şi încercarea de a privi în sus (între altele sindrom Miller-Fisher)
- **musculară (de cele mai multe ori unilateral/asimetric)**: boala Basedow (fibroza ridicătorului), miotonie, miozită, miastenie (după privirea-sus: facilitare posttetanică, după privirea-jos: semn *Cogan' lid-twitch*), supraexcitare simpatică (comparabil slab, unilateral, afectează muşchiul tarsal), sindrom Claude-Bernard
- **retracţia supranucleară a pleoapei (bilateral, eventual asimetric)**: dezinhibarea ridicătorilor în leziunea comisurii posterioare sau a nucleului acestora (pereche) (nPC) (sindrom dorsal de mezencefal); diferite degenerări de sistem extrapiramidal motorii (cu precădere PSP); boală Machado-Joseph

1.7.4. Tulburări supranucleare (premotorii) ale mişcărilor pleoapelor

Forme

- **ptoză palpebrală** în leziuni corticale extinse
- **retracţia pleoapei** (fantă palpebrală largă, polul superior al irisului devine vizibil) şi "lied lag" (rămânerea în urmă a pleoapelor la privirea în jos): vezi mai sus
- **apraxia pleoapei** la deschiderea voluntară, închidere, menţinerea ocluziei fără deficit motor, aspect normal al clipirii/reflex de clipit şi contracţie absentă a muşchiului orbicularul pleoapelor
  - *variante*: persistenţă pretarsală motorie cu activitate continuă a muşchiului orbicular ocular pretarsal
  - *manevră de ajutor pentru deschidere*: ridicarea manuală a pleoapei, deschiderea gurii, atingerea feţei
  - *cauze*: boli motorii extrapiramidale (cu precădere PSP); atrofii focale corticale, asociate cu blefarospasm, leziuni SNC difuze; locul precis al leziunii necunoscut
  - *terapie*: toxină botulinică, intervenţii chirurgicale la pleoapă, "ancorarea pleoapei". Încercare cu L-Dopa
- **blefarospasmul:** (→ p. 180) distonie a musculaturii de închidere a ochilor (muşchiul orbicular pleoapelor), parţial asociat cu diferite forme de apraxie a pleoapei (7-10%)
- **frecvenţă redusă de clipire** (semn Stellwag); cauze: degenerare sistemică extrapiramidal motorie, în special boală Parkinson (→ p. 188), paralizia supranucleară progresivă (→ p. 170)
- **nistagmus al pleoapei** cu mişcări orizontale sau de convergenţă ale ochilor
- **mişcări paradoxale ale pleoapei**: sacade ale pleoapei în direcţie opusă faţă de mişcările verticale ale ochilor
- **"fâlfâirea" pleoapei** (cauze: boli metabolice, de ex. boala Gaucher)
- **dissinergia ridicătorului/orbicularul pleoapelor** (cauze: degenerare sistemică extrapiramidală motorie)
- **cedarea relaxării nocturne a ridicătorului**; cauze: leziuni extinse ale trunchiului cerebral

1.8. Vertijul

T. Mergner (versiune medicală de C.D. Popescu)

1.8.1. Generalităţi

Diagnostic diferenţial

- **vertij sistematic**: sensibilitate la mişcări voluntare, o senzaţie de ascensor la rotire, oscilaţie

Caracteristica de timp	Tulburare auditivă	Provocare	Deficite neurologice secundare	Tulburarea conştienţei	Boli cauzatoare
"Vertij de secunde"	-	numai poziţia	-	-	Vertij benign paroxistic de poziţionare
	(+)	aplecarea capului-spre-trunchi	-	-	Vertij cervical (rareori!)
	-	-	-	(+)	aura de criză epileptică vestibulară (rareori!)
"Vertij sub formă de atac"(minute până la ore)	+/(-)	eventual poziţionare	-	-	boală Menière

Vertij de durată (ore până la zile, inițial dramatic, apoi descrescător)	-	eventual poziționare	-	-	deficit vestibular acut ("Apoplexia labyrinthi")
	-	eventual poziție	-	-	sindrom Wallenberg
Vertij de durată (ore până la zile, fluctuant, relativ redus)	+	poziție	+	-	neurinom acustic
	-	poziție sau poziționare	+	-	procese de trunchi cerebral, de ex. la SM

- **vertij nesistematizat**: descris ca obnubilare și/sau nesiguranță
  - ➢ *cu tulburarea conștienței*: lipsă de O_2 (de ex. prin ortostatism, tulburări de ritm cardiac, micro- sau macroangiopatie cerebrală), hipoglicemie, hiperventialție, intoxicații, encefalită, hipertensiune intracraniană, crize de isterie mai frecvent la femei
  - ➢ *cu dezorientare vizuală*: vertij ocular
  - ➢ *cu nesiguranță a mersului și opririi*: nu un vertij în adevăratul înțeles, ci o ataxie; este descris frecvent de pacienți ca "vertij" sau "tulburare a echilibrului"
  - ➢ *cu declanșare situațională*: vertij psihogen (de ex. la frică)

Terapia vertijului acut de rotație

- **în general**: liniștire (→ în anumite condiții încetare spontană), poziție culcată
- **"sedative vestibulare":**
  - ➢ *dimenhydrinat* (de ex. Vomex A® sup. 150 mg, 3-4 /zi)
    - o efecte secundare: sedare, uscăciunea gurii, tulburări gastrointestinale
    - o contraindicații: glaucom de unghi închis, tulburări de golire a vezicii
  - ➢ *scopolamin* (de ex. Scopoderm TTS® plasture membranar), 1,5 mg pentru 72 de ore, și împotriva răului de călătorie
    - o efecte secundare: neliniște, uscăciunea gurii, tulburări gastrointestinale, tulburări de acomodare, tahicardie, tulburări de micțiune
    - o contraindicații: glaucom de unghi închis, tulburări de golire a vezicii, stenoze intestinale, tahiaritmie, megacolon, edem pulmonar acut, scleroze cerebrale grave
  - ➢ *flunarizin* (Sibellum®, cps., 5 mg, 2 cps. spre noapte)
    - o efecte secundare: oboseală, creștere în greutate
    - o contraindicații pentru folosire îndelungată: sindroame extrapiramidale, depresie
- ATENȚIE: compensația centrală vestibulară (care conduce la dispariția rapidă a vertijului în mod normal și la lezarea persistentă a labirintului) este suprimată: de aici rezultă necesitatea terapiei de scurtă durată, dacă este neapărat nevoie

1.8.2. Vertijul pozițional benign paroxistic (VPBP)

Factori predispozanți: pacienți mai vârstnici (63-75 de ani), după traumatisme craniocerebrale
Fiziopatologie: "Litiaza canaliculară" localizată la nivelul arcadei posterioare verticale (în 5% dintre cele orizontale): nistagmus și vertij apar la poziționarea pe partea urechii bolnave
Tablou clinic: vertij de "secunde" la schimbarea poziției capului în spațiu (rotirea în pat noaptea)
Examinare

- **proba de poziționare:**
  - ➢ *VPBP al canalului semicircular posterior vertical*: basculare rapidă în direcția arcadei posterioare (de ex. ședere cu nasul întors la 45^0 spre partea opusă) → schimbarea poziției → latența vitezei de rotație de 2-4 s și nistagmus spre urechea de dedesubt cu componente rotatorii (urechea stângă: sensul acelor de ceasornic, urechea dreaptă: sens contrar acelor de ceasornic) pentru <<1 minut; la ridicare eventual nistagmus mai slab în contrasens
  - ➢ *VPBP al canalului semicircular orizontal*: testarea poziției pe spate, rotirea capului de pe o parte pe alta declanșează nistagmusul orizontal spre urechea aflată dedesubt
- **la repetarea manevrei** intensitate variabilă ("cu toane")

Diagnostic: anamneză și confirmarea unui nistagmus tipic de poziție (vezi mai sus)
Diagnostic diferențial: nistagmus central de poziție la leziuni centrale vestibulare, nistagmus de poziție în leziuni ale cerebelului, fistulă a labirintului, nistagmus de poziție alcoolic

Terapie (după Semont) [736]

- **VPBP al canalului semicircular posterior vertical:**
  - declanşarea nistagmusului prin proba de poziţionare (vezi mai sus)
  - după încetarea nistagmusului de poziţionare schimbare rapidă pe partea cealaltă menţinând poziţia cap-spre-trunchi (→ declanşarea unui nistagmus identic unei forme de atac şi unei direcţii de atac, orientat spre urechea de deasupra)
  - ridicare
  - de la caz la caz repetare (rata de succes cca. 80%)
- **VPBP al canalului semicircular orizontal**: continuarea rotirii (capului respectiv trunchiului) în direcţia declanşatoare în paşi de 90° cu pauze de 15 secunde pe 360° (în cazul lipsei succesului, se încearcă direcţia contrară, deoarece direcţia de declanşare nu este univocă, respectiv se poate întoarce)

Evoluţie: încetare spontană după săptămâni/luni

1.8.3. Criză acută vestibulară (Apoplexia labyrinthi) / nevrita vestibulară

Etiologie discutabilă: inflamatorie (virală) sau vasculară

Tablou clinic

- vertij de rotaţie acut şi tendinţă de cădere cu nistagmus, ameţeală şi vomă, fără tinnitus şi tulburare auditivă, ocazional scurte atacuri de vertij prodromale
- ATENŢIE: direcţia tendinţei de cădere (devierea mersului, arătare) semnul indicaţiei patologic în direcţie greşită şi a senzaţiei de mişcare pot fi opuse, deoarece reflexele de ţinută încearcă să compenseze mişcarea simulată prin dezechilibrare tonigenă vestibulară internă (spre partea "sănătoasă")

Examinare

- **fază acută**: nistagmus spontan rapid (în faza acută direcţia de atac este spre urechea sănătoasă), amplificare la privirea în direcţia componentei rapide
- **fază de încetare**: nistagmus vizual epuizabil (altfel decât la nistagmus central), eventual numai nistagmus latent la privirea în direcţia de atac

Diagnostic suplimentar: electronistagmogramă: nistagmus spontan, inexcitabilitate sau excitabilitate redusă calorică a unui labirint

Diagnostic tablou clinic şi confirmarea excitabilităţii reduse/inexcitabilităţii unui labirint

Diagnostic diferenţial

- **boala Menière**: atacuri de minute până la ore, tulburări auditive asociate, în primul rând posibile forme pur vestibulare
- **vertij central-vestibular**: nistagmus central-vestibular, simptome neurologice secundare
- **migrenă basilară**: anamneză de migrenă, atacuri de vertij central-vestibular, tulburări vizuale, ataxie, dizartrie, parestezii, tulburări auditive; migrenă occipitală, eventual tulburări de conştienţă; sunt afectate mai ales femeile tinere
- **sindrom Wallenberg** (→ p. 48): şi alte afecţiuni de trunchi cerebral

Terapie: terapie acută → p. 26 apoi training atent cu mişcări de întoarcere, mai întâi numai ochii, apoi capul, mai târziu trunchiul

Evoluţie: încetarea după zile până la săptămâni (cu precădere prin compensaţie centrală vestibulară); funcţia labirintului se poate ameliora (eventual întoarcerea nistagmusului)

1.8.4. Vertij fobic

Tablou clinic: nesiguranţă subiectivă de stat şi mers, mai ales atacuri, adesea fără declanşator; de multe ori în antecedente se găseşte un vertij specific (de ex. vertij paroxistic benign de poziţionare); deseori constituţie psihică bizară (de ex. structură forţată a personalităţii) şi/sau teamă [369]

Diagnostic suplimentar: diagnostic otoneurologic neconcludent

Terapie: terapie de întreţinere, desensibilizare

1.8.5. Boala Menière

Etiologie: idiopatică sau după labirintită

Patogeneză: "hidrops labirintic" cu penetrarea labirintului membranos şi perturbarea mediului ionic ("paralizia potasică a nervilor")

Tablou clinic: vertij paroxistic = "atacuri-vertij" timp de minute până la ore fără cauză declanşatoare cunoscută, în plus tulburări auditive fluctuante, eventual tinnitus; senzaţie de presiune în ureche; sunt posibile forme monosimptomatice

Diagnostic suplimentar

- **nistagmogramă:** nistagmus orizontal spontan (în faza de iritaţie: spre urechea bolnavă; în faza distructivă: spre urechea sănătoasă), eventual hipoexcitabilitate calorică moderată
- **audiogramă:** dacă hipoacuzia este încă incompletă, fenomen pozitiv de recrutare

Diagnostic: clinic pe baza anamnezei şi prezenţei nistagmusului în criză

Terapie

- **vertijul acut de rotaţie**: → p. 26
- **în interval**:
  - *betahistin* (de ex. Aequamen® retard 2 x 1 tbl. la 20 mg, Vasomotal® 3 x 1-2 tbl. la 8 mg) timp de săptămâni până la luni
  - efecte secundare: balonări, greaţă, tahicardie, presiune craniană, nervozitate
  - contraindicaţii: astm bronşic, feocromocitom, ulcere gastrointestinale, tratament cu antihistaminice: la întrerupere pericol de sindrom de privare (tulburări de somn, stări de nelinişte)
  - *deconectarea epiteliului secretor* prin Gentamicină (ototoxic) aplicată local, rareori necesară

Evoluţie: iniţial este posibilă creşterea frecvenţei atacurilor, mai târziu scădere spontană

1.9. Sindroame spinale

A. Hufschmidt (versiune medicală de C.D. Popescu)

1.9.1. Sindromul căilor piramidale (Sindrom al tractului corticospinal)

Anatomie: originea neuronului motor central în cortexul motor (girus praecentral), o zonă redusă din girusul postcentral şi în cortexul premotor; încrucişarea a 80% dintre fibre în decusaţia piramidală; fibrele încrucişate formează fasciculul corticospinal lateral, iar cele neîncrucişate fasciculul corticospinal anterior

Boli spinale

- **leziune izolată**: mielopatie cervicală (fără participare clinic confirmabilă a altor căi!), paralizie spastică spinală şi scleroză laterală primară (→ boli degenerative cu simptome importante, deficitul motor şi atrofia musculară p. 162)
- **în combinaţie cu alte deficite**: în aproape toate bolile măduvei spinării

Simptome

- **pareză centrală**: sublezional, deficit motor distal accentuat (membre superioare: predominant pe muşchii extensori, membre inferioare: cu precădere pe muşchii flexori) şi tulburări de motricitate fină, hipotonie în leziunea acută (în anumite condiţii cu areflexie, "şoc spinal") şi spasticitate în leziunile de mai lungă durată
- **automatisme spinale**: contracţii dorsale în flexie (spontane sau declanşate de stimuli) ale membrelor inferioare, îndoirea articulaţiei genunchiului şi coapsei; de multe ori dureroase
- **adesea asociate**: tulburări ale sfincterului vezical şi rectal, tulburări de dinamică sexuală şi de sensibilitate

Examinare

- **reflexe:** reflexele osteotendinoase se modifică pe partea leziunii (hiperreflectivitate, clonus declanşabil); reflexe cutanate (reflexe cutanate abdominale, reflex cremasterian) diminuate sau abolite, semne specifice de leziune ale căii piramidale (semnele Babinski, Oppenheim, Gordon, Strümpell) sunt prezente
- **semne de afectare piramidală:**
  - *semnul Babinski*: excitarea susţinută a marginii externe a plantei mergând de la călcâi spre degete determină extensia dorsală a halucelui şi desfacerea în evantai a celorlalte degete; extensia dorsală a tuturor degetelor de la membrele inferioare fără desfacere în evantai poate fi estimată ca un reflex de apărare

➢ *reflexul Chaddock*: ca Babinski, dar declanşat prin excitarea părţii laterale a feţei dorsale a piciorului
➢ *reflexul Oppenheim*: ca Babinski, dar declanşare prin frecarea puternică a crestei tibiei
➢ *reflexul Gordon*: ca Babinski, dar declanşare prin compresia puternică a maselor musculare din regiunea posterioară a gambei
➢ *reflexul Mayer*: flexia ultimelor trei degete ale mâinii urmate de exercitarea unei compresiuni puternice; în mod normal, se produce adducţia policelui; diminuarea sau absenţa adducţiei are semnificaţia unei leziuni piramidale
➢ *semnul Wartenberg*: constă în flexia activă a degetelor mâinii → adducţia, opoziţia şi flexia policelui
➢ *semnul Strümpell*: în poziţia de decubit, se cere efectuarea flexiei gambei implicând articulaţia genunchiului împotriva rezistenţei, realizată de examinator → flexia dorsală a halucelui şi piciorului asociată cu desfacerea în evantai a celorlalte degete

Diagnostic suplimentar: stimulare magnetică transcraniană (SMT) (→ p. 383): prelungirea latenţei central-motorii (LCM)

1.9.2. Sindromul cordoanelor posterioare

Anatomie: celule primare ale neuronului senzitiv se află în ganglionul spinal, având distribuţie directă somatotopică (fibrele sacrale medial; la originea din segmente până la T4 ca "Fasciculus gracilis Goll", din segmentele T3 până la C2 ca "Fasciculus cuneatus Burdach")

Cauze

- **leziune izolată posibilă la**: mieloză funiculară (→ p. 223), Tabes dorsalis (→ p. 100)
- **în combinaţie cu alte deficite**: la aproape toate bolile măduvei spinării, excepţii: sindromul arterei spinale anterioare (→ p. 192), bolile degenerative ale neuronului motor (→ p. 162)

Simptome

- sub leziune, sensibilitate de mişcare (kinestezie), discriminarea între 2 puncte, recunoaşterea cifrelor (dermolexie), stereognosie: coparticiparea sensibilităţii la presiune şi atingere (fin localizate) şi a sensibilităţii vibratorii
- **ataxie senzitivă**: test Romberg pozitiv (creştere semnificativă a oscilaţiilor corporale în ortostaţiune cu ochii închişi), nesiguranţă la mers în întuneric
- **simptome de iritare**: neplăceri greu descriptibile (de ex. "ca şi cum piciorul ar fi prins într-o folie", "ca şi cum pielea ar fi prea strânsă")
- **semn-Lhermitte**: ca o electrocutare cervico-dorsală cu iradiere în membrele superioare la flexia regiunii cervicale

Diagnostic diferenţial: polineuropatii cu afectarea predilectă a fibrelor de calibru mai mare (aferente) pot imita clinic o tulburare a cordonului dorsal: diferenţierea prin electroneurografie (potenţialele de acţiune sunt diminuate considerabil în polineuropatie) şi potenţialele evocate senzitive (întârziere periferică de conducere caracteristică)

Diagnostic suplimentar

- **PES median** (→ p. 376): prelungirea timpului de conducere dintre potenţialul Erb (N9) şi răspunsul cefei (N13) peste 4,9 ms
- **PES tibial** (→ p. 378): prelungirea timpului de conducere între răspunsul-L1 (N22) şi răspunsul cefei (N29) după 10,4 ms, respectiv între răspunsul L1 şi răspunsul scalpului (P37) după 12,2 ms pe metru de lungime a corpului

1.9.3. Sindromul cordonului antero-lateral (Sindromul tractului spino-talamic)

Anatomie: celulele primare ale neuronului senzitiv 2 se află în cornul posterior; încrucişare la acelaşi nivel la puţine segmente deasupra comisurii anterioare şi bifurcarea în tractul spinotalamic anterior (tactil, presiune) şi tractul spinotalamic lateral (durere, temperatură): fracţionare somatotopă: fibrele segmentelor sacrale se află dorsolateral, fibrele celorlalte segmente rostrale se aşază ventromedian

Cauze

- **leziuni izolate** practic numai în cadrul sindromului comisurii anterioare (siringomielie p. 190, gliom centromedular), apoi bilateral
- **în combinaţie cu alte deficite**: sindromul de arteră spinală anterioară (adesea şi lezarea comisurii anterioare) şi aproape toate afecţiunile inflamatorii/tumorale ale măduvei spinării

Simptome

- perturbarea sensibilității pentru durere și temperatură (tulburare disociată a sensibilității) și reducerea sensibilității (grosiere) tactile și de presiune
- cu leziuni ale comisurii anterioare bilaterale, corespunzător extinderii leziunii (poli-) segmental distribuite
- cu leziuni ale cordonului controlateral, distribuit sub formă transversală, începând cu 1-3 segmente sub leziune
- **semne de iritare**: parestezii, disestezii, hiperpatie (sensibilitate amplificată tactil și creșterea pragului la durere), durere spontană (→ durere de deaferentare p. 325)

1.9.4. Sindromul cornului anterior

Anatomie: celule primare ale neuronului motor 2 α- și γ- motoneuron)
Cauze

- **leziune izolată posibilă la**: atrofie musculară spinală, poliomielită, spondiloză cervicală (efect direct de presiune sau prin stază venoasă)
- **în combinație cu alte deficite** la siringomielie (→ p. 190), SLA, sindrom de arteră spinală anterioară, tumori, traumatisme etc.

Simptome

- **pareză moderată**, atrofie și diminuare sau deficit al autoreflexelor osteotendinoase în distribuția segmentară/polisegmentară corespunzător extinderii leziunii
- **fasciculații**

Diagnostic suplimentar: EMG; confirmarea activității spontane patologice (potențiale de fibrilație, unde pozitive ascuțite, descărcări pseudomiotone) și a fasciculațiilor: în leziuni mai îndelungate semne cronic-neurogene de transformare (mărirea și lărgirea potențialelor și polifazie)

1.9.5. Sindromul cornului posterior

Anatomie

- în cornul posterior se găsesc celule primare ale tractului spinotalamic
- la celulele cornului posterior intervin sisteme de modulare descendente, care sunt relevante clinic, înainte de toate, pentru conducerea durerii

Cauze

- **leziune izolată posibilă la**: smulgeri traumatice ale rădăcinilor, tumori intramedulare
- **în combinație cu alte deficite** la siringomielie (→ p. 190) ș.a.

Simptome: tulburări disociate de sensibilitate în distribuție (poli-) segmentară corespunzător extinderii leziunii, dar mult mai frecvent decât la leziunea tractului spinotalamic; dureri de deaferentare prin lezarea structurilor inhibitorii

1.9.6. Sindromul centromedular

Anatomie: în funcție de extinderea procesului, participarea succesivă a comisurii anterioare (fibre spinotalamice încrucișate), a coarnelor anterioare (al 2-lea neuron motor), coarnelor posterioare și căilor piramidale și regiunii anterioare
Cauze: siringomielie (→ p. 190), tumori/hemoragii intramedulare
Simptome

- **sindromul comisurii anterioare**: tulburare disociată a sensibilității bilateral în distribuție segmentară/polisegmentară (sub forma de centură), corespunzător extinderii leziunii; dureri spontane
- alte simptome, corespunzător structurilor afectate (vezi mai sus)

1.9.7. Sindromul Brown-Séquard

Cauze: leziune hemilaterală a măduvei spinării prin traumatisme, tumori lateralizate, mielită, hemoragii, ischemie (A. sulcocommisuralis), postradioterapie
Simptome

- **pareze medii și atrofii** cu distribuție segmentară ipsilateral
- **pareze de tip central** sublezional ipsilateral
- **tulburări de sensibilitate:**
  - ➢ *tulburări ale sensibilității profunde* (sensul poziției, sensibilitate fin localizată la presiune și atingere) caudal leziunii ipsilateral
  - ➢ *tulburări de sensibilitate disociate* (perturbări ale sensibilității termo-algezice cu menținerea sensibilității profunde) 1-3 segmente caudal leziunii începând contralateral

1.9.8. Sindromul secțiunii transverse

Cauze: traumatisme cu sau fără participarea osoasă, tumori spinale, mielită, ischemie

Tablou clinic

- **în stadiul acut**: paralizie moderată cu diminuarea reflexelor osteotendinoase şi reflexelor cutanate, hipoestezie sub leziune, retenţie urinară cu micţiune prin preaplin, eventual ileus ("şoc spinal"); durata 2-6 săptămâni
  - ➢ *diagnostic diferenţial*: sindrom Guillain-Barré acut; deseori fără tulburări sfincteriene; la electroneurografie se constată prelungirea precoce a latenţelor distale motorii
- **în stadiu cronic**: para-/tetrapareze spastice sau -plegie cu automatisme spinale, tulburări de sensibilitate caudal leziunii ("secţiune transversală senzitivă") eventual hiperalgezie/hiperestezie sub formă de centură la nivelul leziunii, adesea dureri (dureri de deaferentare p. 325), adesea vezică reflexă (golire automată fără control voluntar), incontinenţa scaunului; capacitatea de erecţie (şi eventual de ejaculare) parţial menţinută, tulburări trofice

Complicaţii: contracturi, ulcere de decubit, infecţii recidivante ale căilor urinare; la o secţiune înaltă (V3) paralizia respiraţiei

1.9.9. Sindromul conului medular

Cauze: prolaps median al discurilor intervertebrale, tumori (cu precădere ependimoame ale Filum terminale, neurinoame, tumori epidermoide, lipoame, cordoame), compresiuni prin fracturi de coloană

Simptome: pareza vezicii şi rectului, anestezie în şa

Examinare

- **reflex anal** diminuat sau inexistent; palparea sfincterului anal (concomitent evaluarea tonusului sfincterului) şi stimularea separat laterală perianal cu un obiect ascuţit; normal: contracţie reflexă a sfincterului
- **reflexul bulbocavernos** diminuat sau inexistent: presiunea puternică pe glandul penisului conduce la o contracţie perceptibilă a muşchiului bulbocavernos la nivelul perineului

Diagnostic diferenţial sindrom inferior de coadă de cal S2 şi mai jos

1.9.10. Sindromul cozii de cal

Cauze: ca la sindromul de con medular

Simptome

- **pareză şi areflexie** osteotendinoasă corespunzător înălţimii leziunii
- **tulburări ale vezicii şi rectului**

Examinare: areflexie, pareze multiradiculare blânde, reflexe anal şi bulbocavernos absent

2. BOLI NEUROLOGICE

2.1. Boli cerebrovasculare

A. Hentzel şi A. Hufschmidt (versiune medicală de C.D. Popescu)

2.1.1. Sindroame vasculare

2.1.1.1. *A. coroidiană anterioară*

- arteră cu diametru mic, a cărei ocluzie conduce la infarct lacunar
- **se desprinde** direct din A. carotidă internă
- **distribuţie**: genunchiul şi braţul posterior al capsulei interne şi al palidumului intern
- **simptome**: hemipareză senzitivo-motorie

2.1.1.2. *A. cerebrală anterioară*

Ramura principală

- **distribuţie**: marginea superioară şi feţele interne ale emisferei până la şanţul parieto-occipital, 4/5 anterioare ale corpului calos, braţul anterior al capsulei interne, partea inferioară a capului nucleului caudat
- **simptome**: hemipareză cu deficit predominant la membrul inferior, incontinenţă, sindrom de lob frontal în cazul obstrucţiei bilaterale

Ramurile profunde A. recurentă (artera Heubner) şi ramurile perforante

- artere de mic diametru ale căror ocluzii conduc la infarctizări lacunare (→ vezi p. 46)
- **distribuţie**: braţul anterior al capsulei interne, partea inferioară a capului nucleului caudat
- **simptome**: hemipareză

Ramuri corticale (A. orbitală, A. frontopolară, A. pericaloasă, A. calosomarginală, A. parietală internă)

- **distribuţie**: marginea superioară şi feţele interne ale emisferei până la şanţul parieto-occipital, lobul orbito-frontal medial, 4/5 anterioare ale corpului calos
- **simptome**: sindrom de lob frontal (la ocluzia bilaterală a A. orbitale), sindrom de margine superioară (la ocluzia A. pericaloase, respectiv A. calosomarginale) cu monopareza membrului inferior controlateral

2.1.1.3. *A. cerebrală mijlocie*

Ramura principală

- **distribuţie**: convexitate frontală şi parietală, părţile laterale şi superioare ale lobului temporal, substanţă albă subcorticală aflată dedesubt, ganglionii bazali cu excepţia talamusului, capsula internă (cu excepţia teritoriilor irigate de la A. coroidiană anterioară şi arterele recurente - Heubner)
- **simptome**: deficite senzitivo-motorii controlaterale şi hemianopsie, adesea devierea privirii spre partea afectată; tulburări neuropsihice (afazie, apraxie/apraxie constructivă şi spaţială) în funcţie de emisferul afectat

Ramuri perforante
(A. lenticulară, A. lenticulostriată)

- artere cu diametru mic, ale căror ocluzii conduc la infarctizări de tip lacunar
- **distribuţie**: putamen, caudat, palidum extern, braţul posterior al capsulei interne, coroana radiată
- **simptome**: hemipareză, hemihipoestezie/-anestezie şi hemianopsie, unice sau combinate

Ramuri frontale ascendente (A. orbitofrontală)

- **distribuţie**: convexitatea lobului frontal
- **simptome**: hemipareză cu deficit predominant brahial, afazie nonfluentă (→ vezi p. 8)

Ramuri Rolandice

- **distribuţie**:
  - A. prerolandică: piciorul celei de-a treia circumvoluţiuni frontale
  - A. rolandică: girusul precentral
- **simptome**: hemipareză senzitivo-motorie (A. rolandică), afazie nonfluentă (A. prerolandică) a emisferului dominant

Ramuri temporale (A. temporo-polară, A. temporală anterioară [în < 25% din cazuri derivă din A. cerebrală posterioară], A. temporală posterioară)

- **distribuţie**: lobul temporal, zonele laterale şi bazale
- **simptome**: afazie Wernicke (→ vezi p. 8) în cazul leziunilor emisferului dominant

Ramuri parietale (A. parietală anterioară, A. parietală posterioară, A. angulară)

- **distribuţie**: lobul parietal
- **simptome**: afazie de conducţie şi apraxie în cazul leziunilor emisferului dominant

2.1.1.4. *A. cerebrală posterioară*

Ramura principală

- **distribuţie**: lobul occipital, lobul temporal, bazal şi lateral, talamus, corpul geniculat lateral
- **simptome**: hemianopsie, uneori afazie fluentă în cazul leziunilor emisferei dominante

Ramuri perforante

- artere cu diametru mic, ale căror ocluzii conduc la infarctizări lacunare
- *ramuri interpedunculare*:
  - **distribuţie**: (prin substanţa perforată posterioară) nucleul roşu, substanţa neagră, părţile mediale ale pedunculilor cerebrali, nucleii nervilor oculomotori III şi IV, formaţia reticulată a trunchiului cerebral superior, decusaţia superioară a pedunculilor cerebeloşi, fasciculul longitudinal medial, lemniscusul medial
  - **simptome**: sindrom Weber (→ p. 34), pareza nervului oculomotor comun şi hemipareză controlaterală, pareza verticală a privirii (→ p. 20), tulburări de conştienţă, ataxie
- *Ramuri talamoperforante*:
  - **distribuţie**: părţile inferioare mediale şi anterioare ale talamusului pulvinar, corpul geniculat lateral, partea posterioară a capsulei interne, nucleul subtalamic
  - **simptome**: tulburări de sensibilitate (în primul rând sensibilitatea profundă); eventual hemibalism, hemicoree, hemiataxie, tremor, sindrom Korsakow (→ p. 227)
- *A. coroidiană posterioară*:
  - **distribuţie**: părţile posterioare şi superioare ale talamusului, plexul coroid, hipocampul
  - **simptome**: sindrom talamic
- *A. talamogeniculată*:
  - **distribuţie**: corpul geniculat lateral, părţile centrale şi posterioare ale talamusului
  - **simptome**: tulburări disociate ale sensibilităţii, sindrom dureros talamic, eventual hemianopsie

Ramuri temporale (A. temporală anterioară şi posterioară) cu origine, uneori, din A. cerebrală mijlocie.

- **distribuţie**: părţile bazale şi laterale ale lobilor temporali
- **simptome**: afazie Wernicke în cazul leziunilor emisferei dominante

Ramuri occipitale (A. occipitală posterioară, A. calcarină, A. parietooccipitală)

- **distribuţie**: lobul occipital
- **simptome:** hemianopsie maculară (A. calcarină), halucinaţii vizuale în câmpul hemianopsic, metamorfopsii în leziuni ale emisferului dominant, alexie, agrafie, afazie amnestică, anomie la culori, agnozie vizuală; uneori tulburări de memorie; la ocluzie bilaterală, cecitate corticală

2.1.1.5. *A. bazilară / A. vertebrală*

Privire generală

- teritoriile vascularizate şi simptomele se ordonează descendent (A. bazilară teritoriul rostral, medial şi caudal) şi sectorial (lateral, median şi paramędian)
- teritoriile vasculare: fig.1
- simptome principale şi localizări sectoriale:

Secţiune în direcţie axială			
Teritoriu	A. bazilară teritoriul rostral/distal (fig.1A)	A. bazilară teritoriul mijlociu (fig.1B)	A.bazilară teritoriul caudal/A. vertebrală (fig.1C)
lateral (ramuri circumferenţiale lungi)	Tulburări de câmp vizual, alexie, amnezie (A. cerebrală posterioară)	Ataxie, tulburări de sensibilitate, vertij (Ramuri circumferenţiale)	Ataxie, sindrom Horner, hipoalgezie, nervi cranieni V, VIII-XII (A. cerebeloasă postero-inferioară, ACPI)
paramedian/median (ramuri circumferenţiale scurte, ramuri paramediane)	Modificări pupilare şi de oculomotricitate, tulburări de conştienţă (Ramuri interpedunculare), hemianestezie (A. talamoperforante)	Disfuncţii oculomotorii (IV, VI, complexe), disartrie, sindrom de mână inabilă, deficite pur motorii/senzitive	Hemihipoestezie şi hemipareză fără implicarea feţei, leziuni ale nervilor cranieni: XII

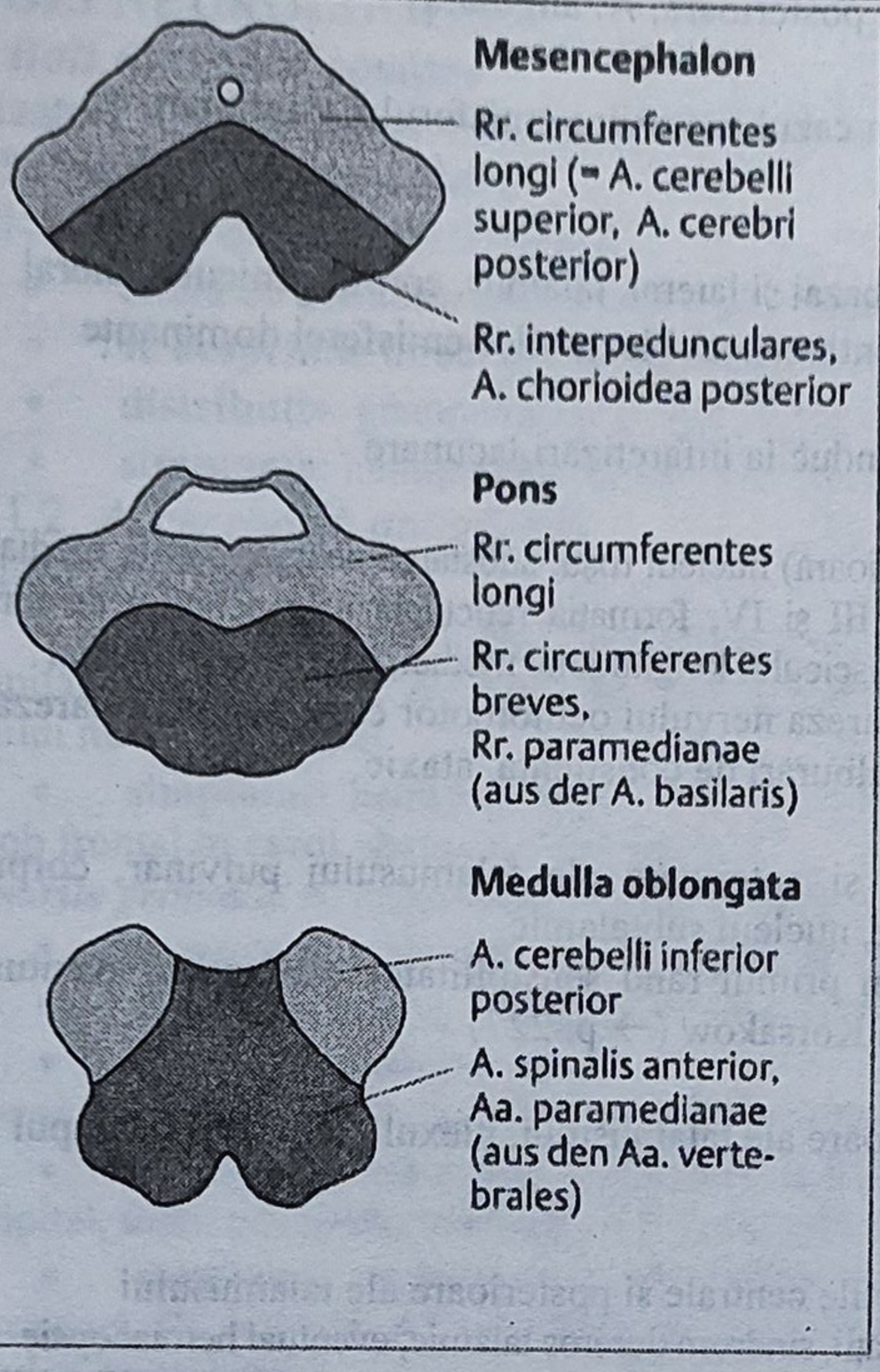

Fig.1. Teritorii vasculare cerebrale ale trunchiului cerebral (pedunculi cerebrali, punte, bulb rahidian), cu delimitarea teritoriilor laterale și mediane pe ale căror planuri se subordonează sindroamele laterale și mediane

Sindroame și cauze

- tromboza extinsă (bilaterală, laterală și mediană), caudală și eventual rostrală: tromboză de arteră bazilară (→ p. 49)
- tromboză bilaterală a bifurcației trunchiului bazilar (laterală și mediană), rostrală: sindromul porțiunii terminale *Top-of-the-Basilar* (→ p. 50)
- extindere monosectorială, laterală, proximală A. basilară: sindrom lateral bulbar – Wallenberg (→ p. 48)
- teritoriu median: infarctizări lacunare (→ vezi sindroame "clasice" de trunchi cerebral, p. 46)
- generale: aceste sindroame sunt – cu excepția sindromului Wallenberg – foarte rare, este vorba de infarctizări lacunare de dimensiuni mai mari, care se grupează monosectorial

Sindroame "clasice" vasculare de trunchi cerebral (ICD-10:G46.3)

Sindromul	Deficite ipsilaterale	Deficite controlaterale
Pedunculii cerebrali		
Sindrom Chiray-Foix-Nicoleso (sindrom roșu superior)	-	hiperkinezie, tremor intențional, hemiataxie, hemipareză (hemihipoestezie)
Sindrom Benedikt (sindrom roșu superior)	N. III – paralizie, eventual paralizia conjugată a privirii ipsilateral	eventual hemipareză, hemiataxie, hemihipoestezie, tremor intențional, rigiditate
Sindrom Claude (sindrom roșu inferior)	N. III – pareză	hemiataxie, hemipareză
Sindrom Weber (baza pedunculilor cerebrali)	N. III – pareză	hemipareză
Sindrom Parinaud (→ p. 20)	-	-
Sindrom Nothnagel	N. III – pareză	hemiataxie
Calotă pontină		
Sindrom Raymond-Cestan (calotă pontină orală)	paralizia conjugată a privirii ipsilateral	hemihipoestezie disociată, eventual hemipareză
Sindrom Gasperini (calotă pontină caudală)	deficite de nervi cranieni V, VI, VII, VIII	hemihipoestezie
Sindrom Millard-Gubler (calotă pontină caudală)	N. VII – pareză	hemipareze, hemihipoestezii disociate
Sindrom Brissaud (calotă pontină caudală)	spasm facial	hemipareză

Sindrom Foville (calotă pontină caudală)	deficite ale nervilor cranieni, VI, eventual VII	hemipareză
Teritoriul pontobulbar		
Sindrom Babinski-Nageotte	ataxie, sindrom Horner	hemipareză, hemihipoestezie
Bulbul rahidian		
Sindrom Wallenberg (→ p. 48)	deficite ale nervilor cranieni V, IX, X; sindrom Horner, hemiataxie	tulburări disociate de sensibilitate
Sindrom Cestan-Chenais (bulbul rahidian lateral)	hemiataxie, sindrom Horner, deficite motorii ale nervilor cranieni IX, X	hemipareză, hemihipoestezii
Sindrom Avellis	deficite motorii ale nervilor cranieni IX, X	hemipareză, hemihipoestezii
Sindrom Schmidt	deficite motorii ale nervilor cranieni IX - XII	hemipareză, hemihipoestezii
Sindrom Tapia	deficite motorii ale nervilor cranieni IX, X, XII	hemipareză, hemihipoestezii
Sindrom Vernet	deficite motorii ale nervilor cranieni IX, X, XI, aguezia treimii posterioare a limbii, hemihipoestezie faringiană	hemipareză
Sindrom Jackson	N. XII – pareză	hemipareză

2.1.1.6. *Arterele cerebeloase*

A. cerebeloasă superioară (ACS)

- domeniul de distribuţie: mezencefalul dorsolateral, vermisul superior, părţile superioare şi laterale ale emisferelor cerebeloase
- simptome:
  - ➢ teritoriul irigat complet (rar):
    - sindrom Horner ipsilateral, hemiataxie, tremor cerebelos sau de intenţie
    - tulburări disociate controlaterale de sensibilitate
  - ➢ teritoriul de irigare cerebeloasă: cefalee, hemiataxie ipsilaterală, disartrie, vertij, greaţă

A. cerebeloasă antero-inferioară(ACAI)

- distribuţie: bulbul superior, teritoriul bazal al punţii (puntea inferioară), teritoriul rostral cerebelos (flocculusul, părţile anterioare ale emisferelor cerebeloase)
- simptome: tinitus, vertij, disartrie

A. cerebeloasă postero-inferioară (ACPI)

- distribuţie: bulbul dorsolateral, vermisul inferior, teritoriul inferior al emisferelor cerebeloase
- simptome: → sindrom Wallenberg

2.1.1.7. *Paralizia pseudobulbară*

Cauze: afectarea bilaterală a căilor cortico-bulbare prin leziuni microangiopatice

Simptome: tulburări de deglutiţie, disartrie, limitarea mobilităţii limbii, tulburări de masticaţie, râs şi plâns spasmodic

Examinare: reflex maseterin exagerat, fără atrofii ale limbii, mobilitate limitată sau redusă a vălului palatin

Sindroame vasculare spinale → p. 192

2.1.2. *Ischemia cerebrală*

2.1.2.1. *Accidentul vascular ischemic (AVC ischemic)*

Etiologie

- **macroangiopatia arterelor cu destinaţie cerebrală desprinse din arcul aortic**: frecvenţă 30-40%
  - aterosclerotică: –> p. 59
  - neaterosclerotică:
    - disecţie ((–> p. 60), displazie fibromusculară (→ p. 61))
    - vasculite neinfecţioase: arterita cu celule gigante (→ p. 70), sindromul Takayasu (→ p. 71)
    - vasculite cauzate de infecţii şi agenţi iritanţi:
      - meningită acută bacteriană prin meningococi, pneumococi, Haemofilus
      - meningită/encefalită acută virală prin virusul varicela zoster VVZ, virus citomegalic VCM
      - meningită cronică datorită tuberculozei, luesului, fungilor, infecţiilor cu borrelia şi leptospira
    - rareori: boala Moya-Moya (→ p. 61), spasme induse de droguri (–> p. 228)
- **microangiopatia cerebrală** (→ p. 65): frecvenţă 20-30%
  - aterosclerotică: microateromatoză, lipohialinoză a arterelor perforante cu diametrul de 200-400 µm; factori de risc hipertensiune arterială şi diabet
  - neaterosclerotică: vasculite (→ p. 67)
- **surse proximale de embolie** (→ p. 69): frecvenţă 25-45%
  - embolie de cauză cardiacă: fibrilaţie atrială, anevrism al septului interatrial, afecţiuni coronariene (infarct miocardic acut, anevrism ventricular, akinezie ventriculară), defecţiuni ale valvelor cardiace după sau în cursul endocarditei (reumatice, trombotice, bacteriene), proteze valvulare, prolaps valvular mitral (mixomatos), cardiomiopatie dilatativă
  - embolie paradoxală în cazul defectelor de sept atrial, foramen ovale deschis, foramen ovale cu supapă asociat cu tromboflebita profundă a membrelor inferioare şi bazinului sau stări de hipercoagulabilitate
  - ateroscleroza crosei aortei; cu plăci aterosclerotice > 4 mm grosime ± depunere trombotică
- **tulburări de coagulare** (→ p. 74): frecvenţă < 5% (mai ales la tineri, eventual co-factor)
  - condiţionate genetic: deficit AT III, deficit de proteină S/proteină C, rezistenţă la proteina C activată (factor V inactiv genetic), factor II inactiv genetic, perturbării funcţionale - deficit de plasminogen
  - dobândite: coagulare intravasculară diseminată, de ex. infecţii, politraumatisme, intoxicaţii
  - boli hematologice (frecvenţă < 1%): policitemie, hemoglobinopatie, anemie feriprivă, leucemie, trombocitopenie, perturbării funcţionale ale trombocitelor, purpura Moschkowitz, paraproteinemie, administrare de imunoglobină i.v.

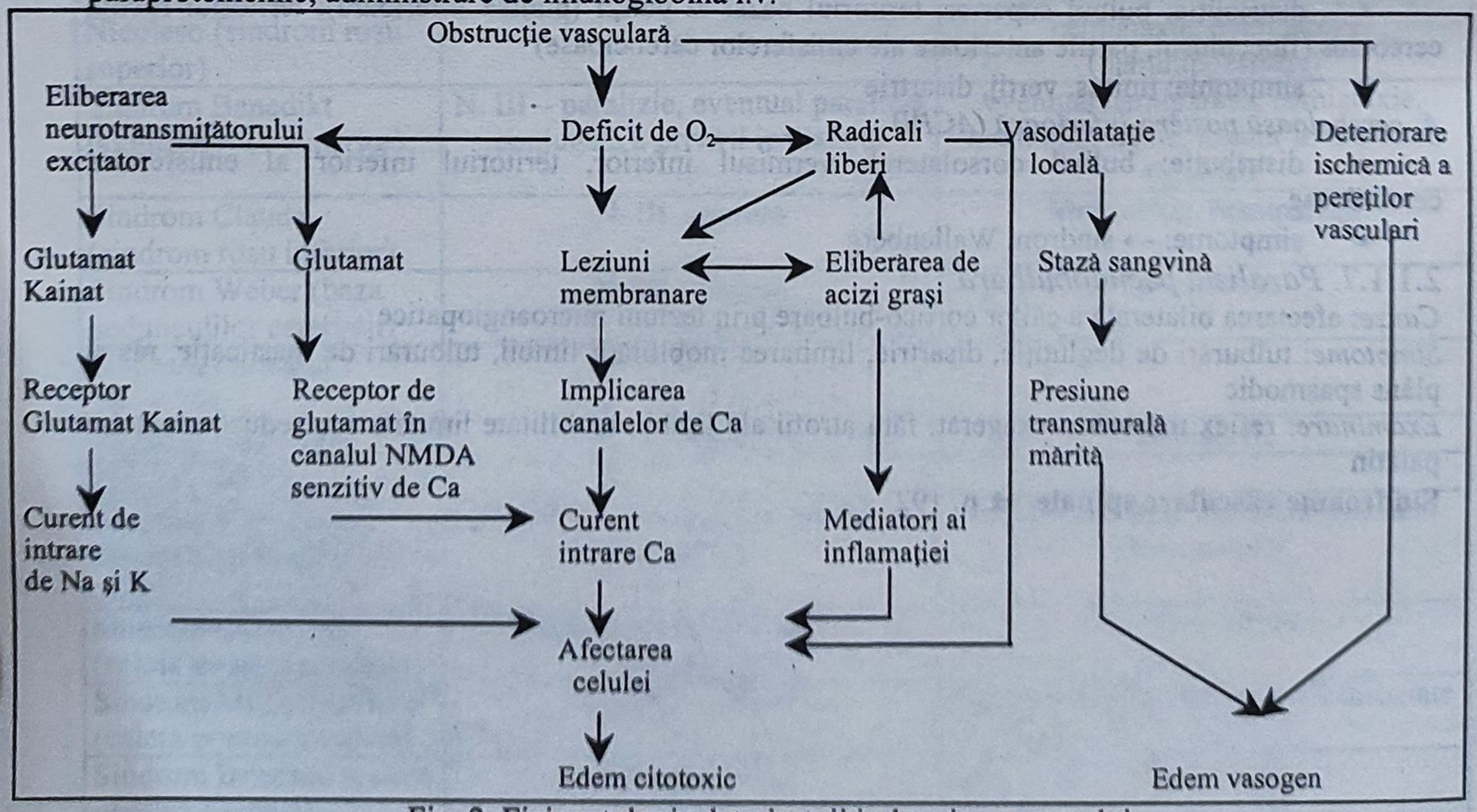

Fig. 2. Fiziopatologia deteriorării ischemice a ţesutului

Anamneză

- **în antecedente**: *amaurosis fugax*, AIT, traumatisme, carotidodinie, durere cervicală (→ disecție), tromboze (→ embolie paradoxală, hipercoagulabilitate cu trombi arteriali), migrenă cu aură
- **apariția simptomelor la manevra Valsalva** (→ embolie paradoxală), la efort fizic (→ hemoragie), în ortostațiune (→ atac determinat hemodinamic)
- **factori predispozanți:** boli cardiace, boli vasculare, factori vasculari de risc, chirurgie valvulară, infecții, colagenoze, administrarea unor medicamente (contraceptive, droguri), sarcină.

Tabloul clinic

- **sindroame vasculare** (→ p. 32)
- **evaluarea deficitelor neurologice**, de ex. după *NIH Stroke Scale* (NIHSS, → p. 429), *Orgogozo Scale* combinat, *European Stroke Scale* (ESS) sau *Scandinavian Stroke Scale* (SSS)
- **clasificarea după tabloul clinic:**
  - atacuri ischemice tranzitorii (AIT): deficite focale pentru < 24 ore, cel mai adesea la < 1 oră, la > 4 ore este vorba adesea de mici infarctizări localizate mai ales subcortical (→ p. 46)
  - deficit neurologic ischemic reversibil (DNIR): involuția completă în decurs de 72 ore corespunde infarctizărilor mici
  - infarct cerebral: fără involuție completă în decurs de 72 ore
- **forme speciale de evoluție**: → accident vascular cerebral progresiv p. 45, → infarct malign al arterei cerebrale mijlocii p. 45
- **evaluarea consecințelor** după scala Rankin (→ p. 430), autonomie după Index - Barthel (→ p. 430)

Diagnostic de urgență

- **evaluare cu ultrasunete (Doppler)**
- **IRM - DWI (*diffusion-weightes images* = secvențe evaluate difuzional)**: reprezentarea infarctului deja în primele ore – dacă este relevant pentru deciziile diagnostice/terapeutice în faza acută
- **CT-inițial** (fig. 3) pentru excluderea hemoragiei în situațiile următoare:
  - heparinizare completă planificată pentru profilaxia secundară urgentă
  - accident vascular cerebral progresiv (→ p. 45)
  - simptomatologie fluctuantă
  - • tulburare primară a stării de conștiență, de ex. infarct malign în teritoriul arterei cerebrale mijlocii (→ p. 45), sau în cazul hemoragiilor masive, eventual cu inundație ventriculară
  - • hemoragie excesiv de mare
  - • în eventualitatea utilizării terapiei trombolitice și pentru aprecierea semnelor precoce ale accidentului vascular
- **CT după > 24 ore** în prezența unei ipoteze clare asupra etiologiei poate susține lipsa indicației pentru heparinizare (de ex. surse de embolie arterio-arteriale existente sau microangiopatie) pentru clarificarea finală a etiologiei deficitelor
- **EKG**
- **laborator de urgență**: VSH, PCR, hemogramă, glicemie, coagulare (Quick, PTT, AT III), TGP, creatinină

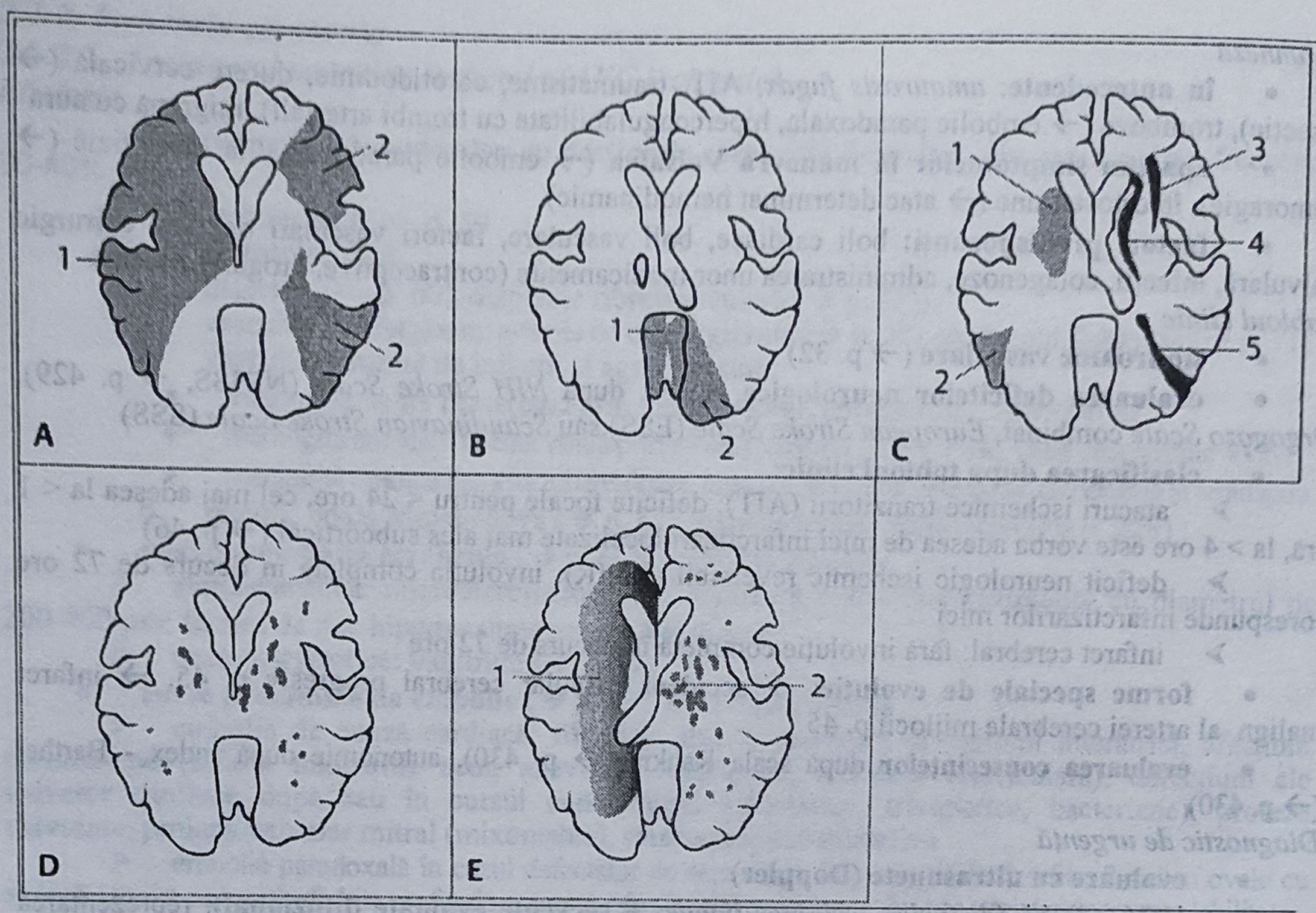

Fig. 3. Tipuri de infarct în CT/IRM

A, B, C 1-2 infarctizări teritoriale: A: 1 infarct complet al arterei cerebrale mijlocii prin ocluzia ramurii principale, 2 infarct teritorial mare al ramurilor anterioare şi posterioare ale arterei cerebrale mijlocii (infarctizări embolice prin embolii arterio-arteriale sau cardiace), B: 1 infarct posterior teritorial mic şi infarct al talamusului (adesea cardioembolic), 2 infarct posterior mare (cardio- sau arterio-arterial embolic), C: 1 infarct subcortical mare (lacune uriaşe) în zona de distribuţie a A. lenticulostriate (adeseori: ocluzia arterei cerebrale mijlocii cu persistenţa anastomozelor leptomeningeale eficiente), 2 infarct cortical mic prin ocluzia ramurii cerebrale mijlocii.

C 3-5 infarctizări condiţionate hemodinamic: 3 infarct sever subcortical în zona limitrofă dintre ramurile superficiale şi profunde ale arterei cerebrale mijlocii, 4 infarct subcortical sever în regiunea profundă terminală, 5 infarct cortical/subcortical în zona limitrofă regiunii joncţiunii arterelor cerebrale mijlocii şi posterioare.

D, E infarctizări condiţionate microangiopatic: D: infarctizări lacunare, E: 1 encefalopatie aterosclerotică subcorticală (EAS), cu maximum în zona limită dintre ramurile profunde şi superficiale ale arterei cerebrale mijlocii şi reducerea difuză a densităţii periventriculare, 2 infarctizări multiple mici subcorticale (lacunare) corespunzătoare arterelor A. lenticulostriate şi A. talamoperforante, împreună cu EAS tipic pentru imaginea completă a bolii Binswanger.

Diagnostic diferenţial etiologic al atacului ischemic

Criterii ale studiului [4] TOAST - (*Treatment of Acute Stroke*)

	Macroangiopatie	**Embolie cardiacă**	**Micro-angiopatie**	**Alte cauze**
Clinic				
Disfuncţie corticală sau cerebeloasă	+	+	+	+/-
Sindrom lacunar	-	-	+	+/-
Imagistică				
Infarct > 1,5 cm	+	+	-	+/-
Infarct subcortical sau de trunchi cerebral < 1,5 cm	-	-	+/-	+/-
Diagnostic suplimentar				
Stenoză carotidiană extracraniană	+	-	-	-
Sursă cardiacă a emboliei	-	+	-	-
Alte cauze	-	-	-	+

Diagnostic complex pentru clarificarea etiologică

- **toţi pacienţii:**
  - laborator: pledează pentru infecţii (→ hemocultură); VSH mărit (→ diagnostic de vasculită, vezi mai jos), profilul glicemiei (–> diabet), electroforeza lipidelor (–> dislipoproteinemie)
  - ecografie (Doppler/Duplex): stenoză carotidiană, disecţie:
    - dacă este posibil sonografie Doppler transcraniană (SDT): ocluzia arterelor intracraniene mai mari, stenoze intracraniene, anastomoze eficiente cu circulaţia extracraniană
  - imagistică (CT, IRM): hemoragie, tipul şi mărimea infarctului (fig. 3)
  - EKG, EKG de lungă durată: fibrilaţie atrială, sindrom de sinus carotidian (*Sick sindrom*), infarct miocardic, cardiomiopatie
  - în cazul patologiei arterio-venoase determinate hemodinamic: examinarea rezervei de perfuzie cerebrală, test cu Diamox cu HMPAO-SPECT sau Doppler transcranian
- **pacienţi tineri şi pacienţi în vârstă fără semne de macroangiopatie:** suplimentar
  - ecografie cardiacă transtoracică/transesofagiană: foramen ovale deschis (→ duplex al venelor şi flebografie: tromboza venelor membrelor inferioare, hipercoagulabilitate), anevrism de sept atrial, defect de sept atrial, patologie de valvă mitrală, trombi intraatriali stângi/ventriculari stângi, mixom atrial
  - imagistică prin rezonanţă magnetică nucleară (IRM): sensibilitate mai mare, identificând infarctizările mici, indicaţii de vasculită, o mai bună diferenţiere a infarctizărilor arteriale, respectiv venoase. În disecţia arterelor extra- şi intracraniene se obţine o dovadă directă a hematomului de perete diseminat mai clară decât prin angiografia cerebrală (prin methemoglobină din a 3-a zi până la cel puţin a 20-a zi), dovadă permanentă a modificărilor de semnal caracteristice hemoragiei (de ex.: hemoragii multiple în cazul microangiopatiei hipertensive sau al angiopatiei amiloide)
  - angiografie IRM:
    - arterial: completare utilă a diagnosticului extracranian cu ultrasunete, intracranian oferă siguranţă pentru stenoze importante ale vaselor piale
    - venos: metodă selectivă pentru dovedirea trombozelor venelor sinusale, valoare neconcludentă în cazul trombozelor corticale sau ale venelor punţii
  - detectarea emboliilor prin examen Doppler transcranian prin ecografie cu substanţă de contrast şi manevră Valsalva; consult periodic pentru identificarea emboliilor spontane şi a originii lor
  - angiografie cerebrală (intracraniană, angiografie cerebrală selectivă în tehnica DSA); stenoze intracraniane, disecţii, displazie fibromusculară (→ angiografie a arterelor renale), boală Moya-Moya
  - screening – vasculită/imunologie:
    - vasculită – serologie (→ p. 67); evidenţierea albuminei în urină (→ vasculită), ANA, ANCA, factor reumatoid, anticorpi – antifosfolipidici, complement (CH50, C3d), crioglobuline
    - agenţi infecţioşi – serologie: HIV, Borreliosa, lues
    - biopsie nervi/muşchi: panarterită nodoasă, colagenoze
    - biopsie de leptomeninge: arterită granulomatoasă
    - altele: ACE (*angiotensin converting ensime*) şi radiografie toracică (boală Boeck), hiperhomocisteinemie (→ ateroscleroză cu evoluţie rapidă) [77]
  - examinarea coagulării:
    - întotdeauna înainte de începerea unei terapii (cu substanţe coagulante active) se prelevează suficient ser, se centrifughează şi se depozitează la minus 70°C pentru o eventuală reexaminare
    - T Quick, PTT (< 25 s → indicaţie de hipercoagulare > 45 s → examinarea anticorpilor antifosfolipidici), agregarea trombocitelor, proteina S, proteina C, AT III, rezistenţă APC, Factor V – inactiv genetic, Factor II – inactiv genetic (factori de risc pentru tromboze venoase, o posibilă embolie paradoxală), fibrinogen (→ sindrom de hipervâscozitate)
    - modificări secundare ale parametrilor de coagulare prin ischemii: leucocitoză, creşterea fibrinogenului, scăderea AT III, scăderea sau creşterea proteinei C
  - altele: anamneză şi identificarea utilizării unor droguri (→ vasculită indusă de droguri p. 73), diagnosticarea mitocondriopatiei; se congelează sângele pentru examinări ulterioare

Diagnostic diferenţial: deficit focal-neurologic acut

- hemoragie intracerebrală (→ p. 53): procentul hemoragiilor din totalul accidentelor vasculare cerebrale 6-19 %; diferenţierea clinică este insuficientă, fiind posibilă numai cu CT
- hemoragie subarahnoidiană (→ p. 55)

- tromboza sinusurilor şi venelor creierului (→ p. 51): simptomatologie fluctuantă, episoade cefalalgice, stări depresive sau alte modificări psihice, factori de risc (sex feminin, contraceptive, sarcină); explorarea imagistică (eventual mai multe metode) evidenţiază ischemii ce depăşesc teritoriul arterial (condiţionate de blocarea drenajului) adeseori cu edeme semnificative şi transformări hemoragice (infarct venos)
- migrenă cu aură (migrenă acompaniată) (→ p. 310): anamneza migrenei; "migrarea" deficitului focal prin teritoriile vasculare (de ex. debut cu scotom scintilant, determinarea de defecte de câmp vizual, tulburări de sensibilitate sau altele), simptomatologia vegetativă este uneori mai importantă, sindrom cefalalgic persistent după remisia completă a deficitelor focale
- hemipareză postictală (paralizie Todd): atac focal-motor în antecedente

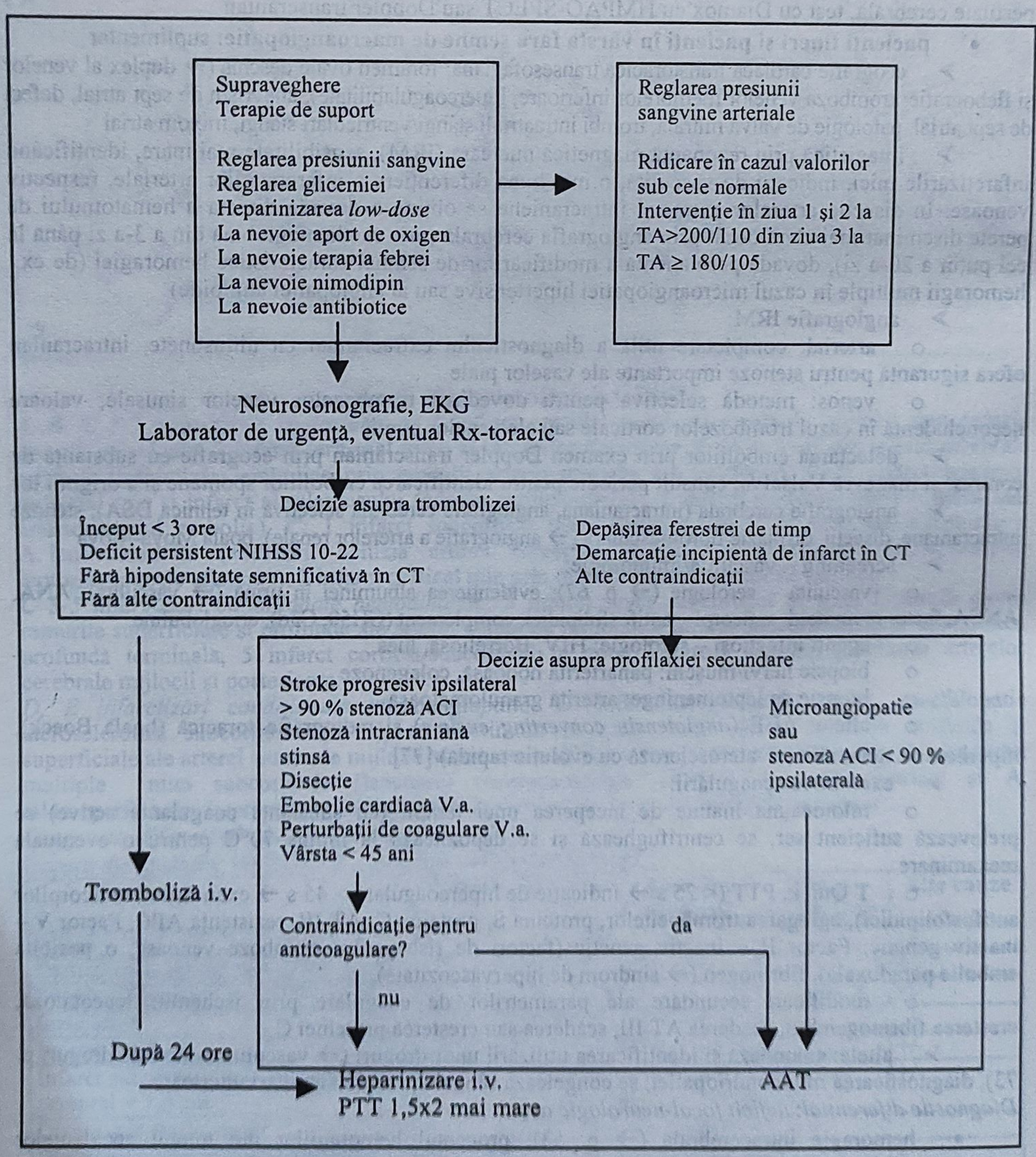

Fig. 4. Schema pentru tratamentul optim al pacientului cu accident vascular cerebral recent în teritoriul A. cerebrale anterioare

Terapie (fig. 4)

- **reglarea presiunii arteriale**: fig. 4
- **controlul temperaturii**: stabilizare la < 38°C
- **reglarea glicemiei**, scopul: glicemie normală; se va evita absolut hipoglicemia
- **reglarea hematocritului** la 40-48 % (în policitemie venesecţie 250 ml şi înlocuirea prin HAES, eventual se repetă)
- **nimodipin** (Nimotop → p. 391)
  - ➢ începerea terapiei cât de repede posibil; după 24 ore de la apariţia ischemiei, acţiunea este mai degrabă toxică, de aceea este contraindicată
  - ➢ dozare:
    - oral 4 x 30-60 mg/zi (în funcţie de presiunea arterială) timp de 4 săptămâni
    - parenteral, când nu există posibilitatea administrării orale:
      - ♦ perfuzie cu 5 ml/oră; dacă tensiunea este mai mare sau egală cu 190/110: 10 ml/oră
      - ♦ numai sub controlul strict al presiunii sangvine (la 15 minute)
      - ♦ reducerea dozei sau încetarea administrării în cazul scăderii tensiunii (> 20 mm Hg) sub terapie; valorile presiunii sangvine nu trebuie să fie sub cele anterioare procesului ischemic
- **profilaxie secundară precoce** (→ p. 43)
  - ➢ heparinizarea totală (p. 392): în general la pacienţi mai tineri (< 45 ani) şi până acum de etiologie neclară, până când vor putea fi apreciate etiologia şi/sau riscul unei recidive
    - indicaţie:
      - ♦ absolută (anticoagulare chiar cu relativă contraindicaţie), sindrom de ischemie bazilară (p. 49), accident ischemic progresiv (p. 45), stenoze intracraniene > 70%, stenoze preocluzive ale A. carotide interne, disecţii ale arterelor cerebrale, surse de embolii proximale de mare risc (fibrilaţie auriculară şi trombi auriculari, intraventriculari, în aorta ascendentă şi după infarct miocardic, în anevrism ventricular sau în cardiomiopatie), hipercoagulabilitate
      - ♦ relativă: surse de embolii proximale (fibrilaţie auriculară, infarct miocardic)
    - momentul:
      - ♦ în caz de sursă sigură, risc de embolie cardiacă → imediat
      - ♦ în cazul suspiciunii etiologiei embolice în funcţie de mărimea infarctului în CT : < 1/3 din teritoriul arterei cerebrale mijlocii → imediat; > 1/3 din teritoriul arterei cerebrale mijlocii → după 4 zile, în terapia intensivă în cazul implicării 1/2 din teritoriul arterei cerebrale mijlocii
    - contraindicaţii:
      - ♦ absolute: hemoragie cerebrală (în afara infarctului venos), tulburări de coagulare netratabile > 2 contraindicaţii relative (în afara vârstei)
      - ♦ relative: infarct > 1/3 din teritoriul A. cerebrale mijlocii cu deplasarea liniei mediane, encefalopatie vasculară microangiopatică, surse cunoscute de hemoragii extra- şi intracraniene, HTA necontrolată, endocardite infecţioase, vârsta > 80 de ani
  - ➢ inhibitori ai agregării trombocitelor (→ p. 394): stenoze carotidiene (nepreocluzive), embolii de colesterină (embolie colesterină retiniană), stenoze intracraniene < 70 %
  - ➢ operaţie: trombendarteriectomie carotidiană (→ p. 396), dacă există suspiciunea unei ischemii reversibile imediat, de infarct după 5 săptămâni
  - ➢ fără profilaxie secundară timpurie în cazul microangiopatiei cerebrale
- **trombolиza sistemică cu activator de plasminogen tisular (*recombinant tissue plasminogene activator*, rtPA) [257]**:
  - ➢ indicaţii: ischemie emisferică recentă cu deficit neurologic semnificativ
  - ➢ premise: începerea terapiei în decurs de 3 ore (3-6 ore numai în cadrul studiilor clinice ulterioare), vârsta 18-80 ani (decizie individuală la pacienţi < 18 ani), CT normal (la evaluarea corectă şi argumentată) fără semne relevante de ischemie recentă:
    - trombolиza încă valabilă în cazul evidenţierii limitei substanţei albe respectiv capsula internă
    - nu se practică trombolиză la evidenţierea unei hipodensităţi (în ganglionii bazali şi substanţa albă)
  - ➢ contraindicaţii: accident vascular sau traumatism grav al craniului în ultimele 3 săptămâni, hemoragie cerebrală, gastrointestinală sau urologică în antecedente, infarct miocardic recent, presiune arterială > 185/110 mm Hg ; terapie cu anticoagulante la INR > 1,7 (tratamentul anterior cu aspirină sau ticlopidin/clopidogrel este permis), trombocitopenie < 100.000/mm^3, glicemie > 400 mg/dl, respectiv < 50 mg/dl

- dozare: în terapie intensivă administrarea o dată de rtPA 0,9 mg/kg i.v., din care 10 % ca bolus, restul după 1 oră, maxim 90 mg; heparinizare PTT – activă (respectiv aspirină sau ticlopidin) prima dată la > 24 ore după tromboliză; nu are indicaţie streptokinasa/urokinasa (American Heart Association [3])
- risc: 6,4 % (faţă de 0,6 % în grupa placebo) hemoragii intracerebrale manifeste clinic
- evaluare după 3 luni în grupa rtPA mai semnificativă (deficit şi handicap), mortalitate 17 % în grupa rtPA faţă de 21 % în grupa placebo

- **tromboliza locală cu rtPA sau urokinază**: indicaţie certă în trombozele bazilare, nu există studii controlate pentru teritoriul carotidian, în primul rând indicaţii pentru un efect favorabil în tromboza ramurii principale a ACM (de ex. complicaţii la angiografie) în decurs de 4 ore în cazul lipsei semnelor de ischemie în CT
- **craniotomie de decompresiune** în cazul infarctului malign al arterei cerebrale mijlocii (vezi → p. 45)
- **arteriectomie carotidiană în caz de nevoie** (→ p. 396) în cazuri particulare în obstrucţia acută a arterei carotide interne
- **nu se indică** clasica hemodiluţie hipervolemică (scăderea hematocritului la 38 %, HAES, Rheomacrodex), osmoterapia fără hipertensiune intracraniană, vasodilatatoare, corticosteroizi

Prognostic al proceselor vasculare cerebrale

- **în funcţie de stadiu**:
  - *stadiul I*: stenoze asimptomatice/obstrucţii
    - 3 % dintre pacienţi suferă în decurs de un an un AIT (deficit focal pentru mai puţin de 24 ore)
    - stenoze de grad înalt (75-90 %): rata anuală a infarctelor anuale cca 2 % (studiu ACAS [1])
    - risc semnificativ mai mare de accident vascular ischemic la indivizii cu o afecţiune concomitentă coronariană (embolie) şi procese vasculare ateroscleroticе supraaortice
  - *stadiul II*: AIT (deficit focal pentru mai puţin de 24 ore), *amaurosis fugax*
    - 25 % dintre pacienţi suferă un atac în decurs de 3 ani
    - momentul: 25 % dintre atacuri în prima lună după AIT, în plus influenţă suplimentară realizată de vârstă şi prezenţa hipertensiunii arteriale
    - stenoză simptomatică strânsă a arterei carotide interne: 10-15 % atacuri în primul an
  - *stadiul III*:
    - DNIR (deficit neurologic ischemic reversibil prelungit) pentru maxim 3 zile: adesea infarctizări mai mici; nu este posibil un prognostic unitar
    - AVC progresiv: mortalitate 40 %
  - *stadiul IV*: infarct
    - începând din faza acută, rata de supravieţuire variază în funcţie de starea de conştienţă. la 1 an supravieţuiesc: 80 % din cei fără modificări de conştienţă, 50 % din cei cu perturbări ale stării de conştienţă şi 20% dintre pacienţii comatoşi
    - cauzele deceselor pacienţilor cu atac ischemic: 50% infarct miocardic, 25% infarct cerebral, 25% alte cauze
- **în funcţie de gradul de stenoză:**
  - *la stenoze asimptomatice de arteră carotidă internă* > 70%: cca 2% AIT/an [1]
  - în stenoze simptomatice de arteră carotidă internă: atacuri în primii 3 ani [546, 574]
    - stenoză 30%: cca 1,5%/an
    - stenoză 40-70%: cca 7%/an
    - stenoză 70-80%: minim 10%/an
    - stenoză peste 80-99%: până la 15%/an
  - *la obstrucţia A. carotide interne*: manifestări ischemice în primii 3 ani [546, 574];
    - fără simptome în antecedente: 2% atacuri/an, 2% AIT/an
    - cu simptome în antecedente: 4,5% atacuri/an, 6% AIT/an
- **după examenul ultrasonografic morfologic al stenozei (risc crescut) [865]:**
  - *suprafaţă*: neregulat delimitată (formare de pliuri), risc mai mare decât pe suprafaţă netedă
  - *ecogenitate*: neomogenă (hemoragie sau embolizare), risc mai mare decât la plăcile omogene
- **după rezerva de perfuzie (reactivitate CO_2)**: ipsilateral (atac sau AIT) în 38 de luni [394, 865]
  - reactivitate – CO_2 suficientă: 8%
  - reactivitate – CO_2 redusă: 23%
  - reactivitate – CO_2 crescută: 55%

Profilaxie primară (profilaxie la pacienţii asimptomatici)

- **fibrilaţie/flutter cu dilataţie auriculară**: anticoagulare (marcumarizare *low-dose* cu menţinerea timpului Quick 40±5% (INR1.25 – 2.5; → p. 393) [391]; contraindicaţie relativă, encefalopatia vasculară

- **stenoze asimptomatice a A. carotide interne**
  - *studiul ACAS [1]*: prin intervenţie carotidiană (TEA), reducerea riscului de atac în următorii 5 ani cu 53% numai în ipoteza unei morbidităţi perioperatorii extrem de scăzute (2,3%) (incl. angiografie)
  - *procedeu practic*: aprecierea individuală a riscului de accident ischemic prin multiplicarea probabilităţii (cu cca 2%) prin intervenţia factorilor de risc adăugaţi:
    - confirmarea progresiei pentru stenoze strânse = factor 2
    - morfologia ultrasonică a plăcilor: factor 1-3
    - rezerve vasomotorii limitate sau reduse: factor 3-10
    - obstrucţie controlaterală: factor 2
- **pacienţi cu risc crescut** (infarctizări evidenţiate la examen CT, rezerve vasomotorii reduse): în cazuri individuale intervenţie chirurgicală carotidiană, bypass intracranian, antiagreganţi trombocitari (IAT) (→ p. 394)

Profilaxie secundară (= profilaxie după producerea unor atacuri ischemice)

- **măsuri generale**: controlul factorilor de risc, mai ales presiunea arterială (scopul: presiune arterială 130-140/80-85), atenţie la scădere abruptă (de ex. prima doză a unui inhibitor ACE seara)
- **profilaxie specială**:
  - *suspiciune asupra unei surse proximale de embolie* – vezi alte explicaţii în fig. 5
  - *stenoza arterei carotide interne ipsilaterale* – presupusă sursă tromboembolică, alte explicaţii şi indicaţii pentru TEA-carotidiană (p. 396), vezi fig. 6
  - *obstrucţia ipsilaterală arterei carotide interne*: – presupusa geneză hemodinamică, alte explicaţii, vezi fig. 7

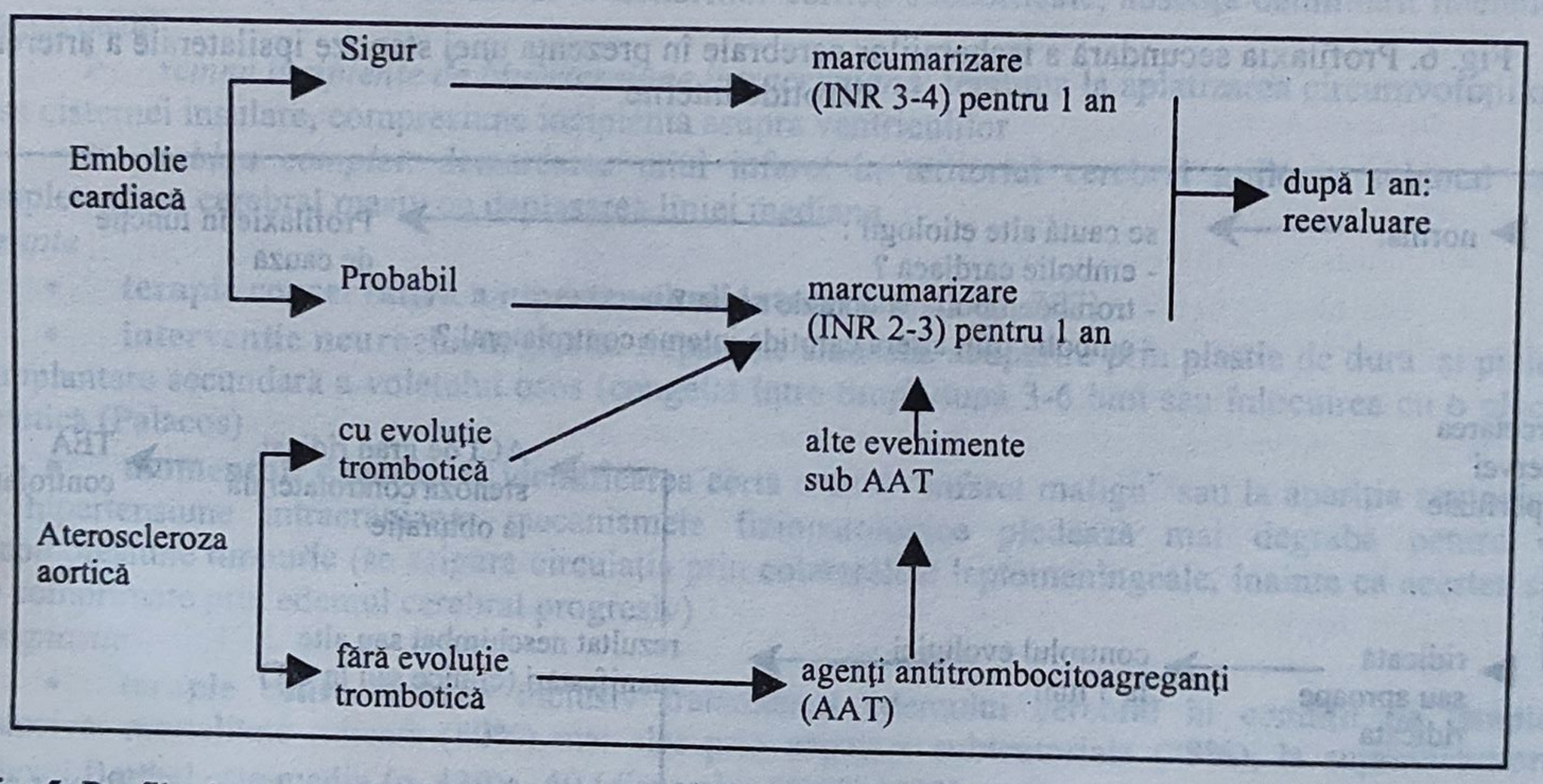

Fig. 5. Profilaxia secundară a ischemiilor cerebrale când există suspiciunea unei etiologii embolice cardiace sau aortice

- **Procedură practică**:
  - *iniţial*: heparinizare → p. 392
    - infarctizări mici (< 1/3, respectiv pacienţi cu risc mare 1/2 din teritoriul ACM) după o zi
    - infarctizări mai mari (> 1/3, respectiv pacienţi cu risc mare 1/2 din regiunea curentului median) în a treia zi control CT, heparinizare după încheierea unei transformări hemoragice sau hemoragie parenchimatoasă
  - *după încheierea fazei acute trecere pe anticoagulante (marcumar)* – p. 393

Conducerea autovehiculelor [456]

- **grupa 1** (în primul rând automobil, motocicletă): după o terapie de succes şi după încetarea evenimentelor acute fără pericol de recidivă, de clarificat în cadrul unei examinări ambulatorii; reexaminări după 1, 2 şi 4 ani
- **grupa 2** (în primul rând autocamioane, autobuze): inapt pentru conducere

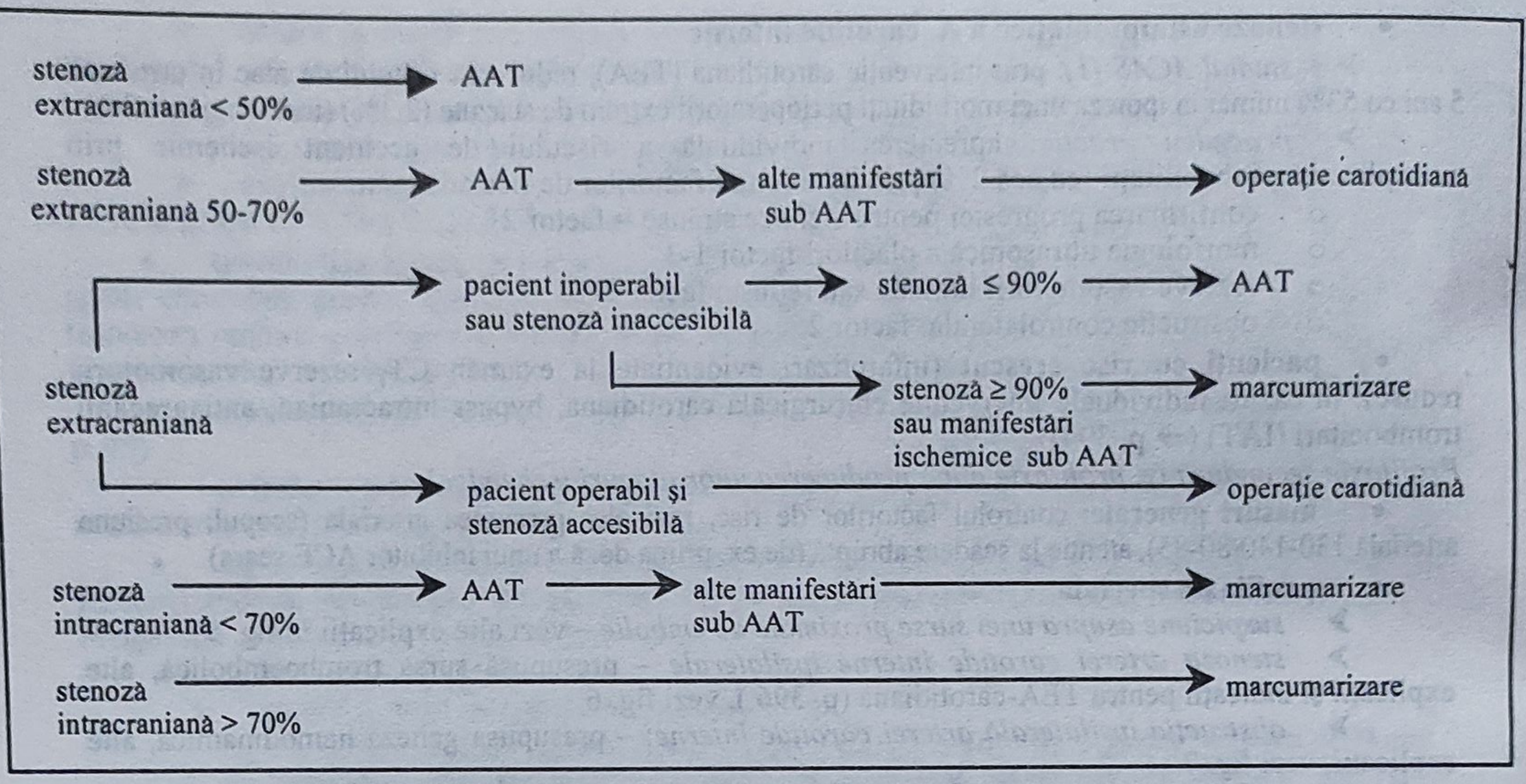

Fig. 6. Profilaxia secundară a ischemiilor cerebrale în prezenţa unei stenoze ipsilaterale a arterei carotide interne

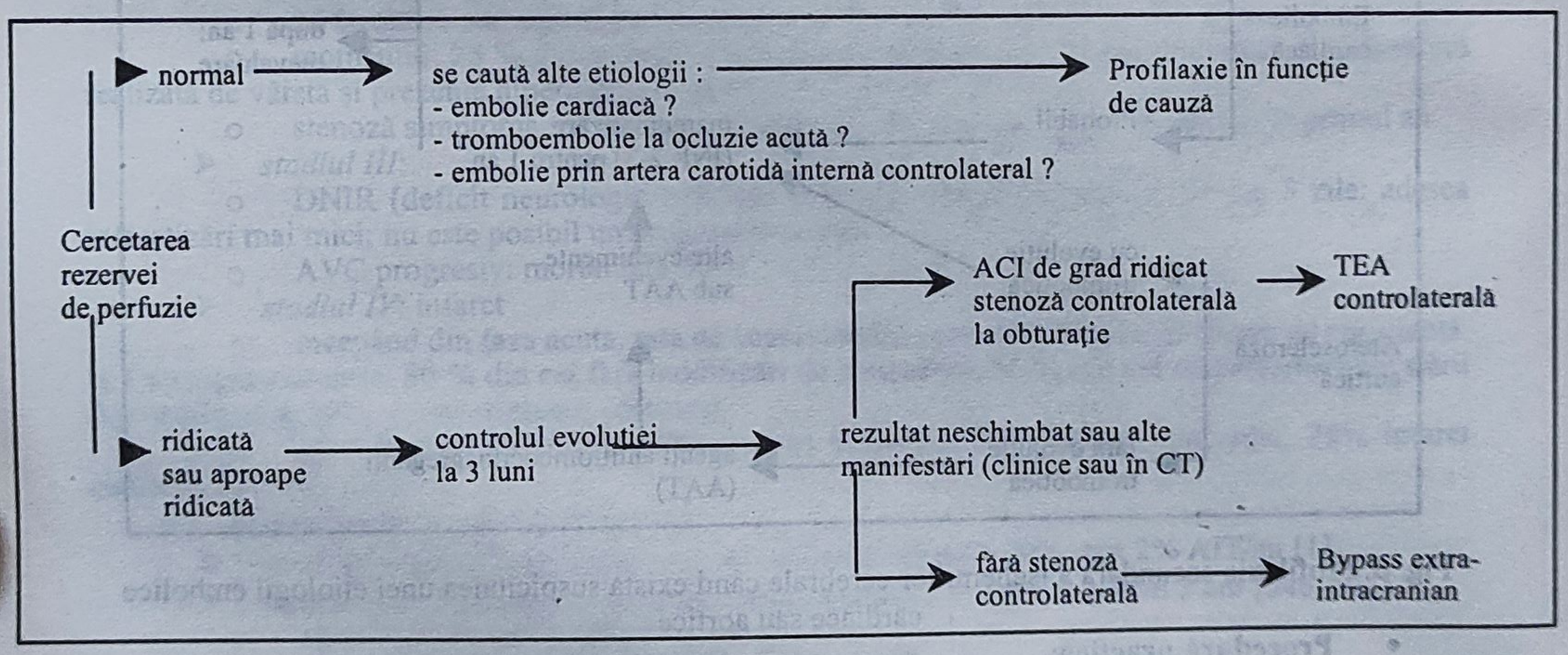

Fig 7. Profilaxia secundară a ischemiei cerebrale în prezenţa unei obstrucţii ipsilaterale de arteră carotidă internă

2.1.3. Tipuri de infarct

2.1.3.1. *Infarctul teritorial*

Definiţie Infarct cortical şi subcortical prin obstrucţia arterelor piale.

Etiologie

- adeseori obstrucţia embolică prin surse arterio-arteriale, în primul rând obstrucţii aterosclerotice importante ale arterelor situate în regiunea cervicală cu destinaţie cerebrală > macroangiopatia intracraniană (disecţii, displazii fibromusculare, boala Moya-Moya) > crosa aortică sau surse cardiace de embolie, ultimele realizând obstrucţia arterelor bazei creierului (poligonul Willis)
- mecanism local aterotrombotic sau local trombotic în cazul altor macroangiopatii

Tablou clinic (→ sindroame vasculare ale ramurilor corticale, p. 32

2.1.3.2. *Infarct progresiv*

Definiție: agravarea treptată sau fluctuația deficitului neurologic superpozabilă unui infarct teritorial

Terapie: în funcție de cauză (vezi mai jos) heparinizare PTT eficace (p. 392):

Cauză	Heparinizare terapeutică
Edem cerebral citotoxic la infarct mare	Contraindicată
Tromboză avansată	Posibil eficace
Embolie recidivantă	Eficace
Transformare hemoragică	Contraindicată

Prognostic: mortalitate 40%

2.1.3.3. *Infarctul malign al arterei cerebrale mijlocii*

Generalități: infarct extins înlocuitor de spațiu mai ales la pacienții mai tineri (cu atrofie incipientă – puține spații de rezervă) cu obstrucția ramurii principale a arterei cerebrale mijlocii sau a teritoriului distal al arterei carotide interne, la care prin apariția edemului cerebral se ajunge la hipertensiune intracraniană

Diagnostic suplimentar

- **Doppler:** obstrucția extracraniană proximală sau distală, respectiv obstacol distal important, obstrucție intracraniană a ramurii arterei mijlocii principale, (*crossflow*) absența afluxului din teritoriul controlateral prin artera comunicantă anterioară
- **CT:**
  - *semne precoce*: delimitarea teritoriilor cortico-subcorticale, absența delimitării nucleilor cenușii bazali
  - *semne incipiente de hipertensiune intracraniană*: tendința la aplatizarea circumvoluțiilor, lipsa cisternei insulare, compresiune incipientă asupra ventriculilor
  - *tablou complet*: demarcarea unui infarct în teritoriul cerebral mijlociu subtotal sau complet, edem cerebral masiv cu deplasarea liniei mediane

Terapie

- **terapie conservativă a hipertensiunii intracraniene** (p. 347)
- **intervenție neurochirurgicală**: trepanație sinusală, acoperire prin plastie de dură și piele, reimplantare secundară a voletului osos (congelat între timp) după 3-6 luni sau înlocuirea cu o placă sintetică (Palacos)
- **momentul:** disputat, la identificarea certă a unui "infarct malign" sau la apariția semnelor de hipertensiune intracraniană; mecanismele fiziopatologice pledează mai degrabă pentru o decompresiune timpurie (se asigură circulația prin colateralele leptomeningeale, înainte ca acestea să fie comprimate prin edemul cerebral progresiv)

Prognostic

- **terapie conservatoare** inclusiv tratamentul edemului cerebral în condiții de terapie intensivă: mortalitate ridicată (80%) mai ales prin angajare subtentorială (78%), la supraviețuitori indexul Barthel este mediu (p. 430) – 60 (dispersie: 45-70) [272]
- **includerea terapiei chirurgicale**: duce la următoarele rezultate – afectare minoră 19%, afectare medie/gravă 47%; decedați 34%; în grupa de control conservativă 0% *vs* 24% *vs* 76% [680]

2.1.3.4. *Atacul ischemic hemodinamic*

Generalități

- **definiție:** reducerea perfuziei distale prin obstrucție sau stenoze importante ale arterelor cu destinație cerebrală, rezultând afectarea "ultimului câmp" sau a limitelor dintre teritoriile vasculare
- **etiologie:** reducere importantă a presiunii de perfuzie și/sau a debitului cardiac și fără stenoze importante
- **localizare:** ischemii în zone limită, precum și între teritoriile vasculare ale ramurilor corticale, ca și între arterele profunde și cele penetrante care se desprind din arterele corticale

Tablou clinic

- frecvent deficite focale-neurologice subacute, în relație cu ortostațiunea, starea postprandială, supraîncălzirea corpului (baie fierbinte), manevra Valsalva, aritmie cardiacă, hipotensiune arterială (spontană, medicamentoasă)
- tablou atipic cu tulburări de vedere mono- și binoculare, astenie, afectarea conștienței și uneori deficite focale motorii

Terapie/profilaxie secundară

- **tratamentul mecanismului de declanşare,** mai ales al hipotensiunii (scopul: valori TA sistolo-diastolice normale, înalte), şi al capacităţii cardiace reduse de declanşare
- **medicaţie activă pentru coagulare** în funcţie de starea vaselor şi de patologia cerebrală (de ex. anticoagulante în caz de suspiciuni de obstrucţii vasculare acute sau stenoze preocluzive fără microangiopatie relevantă)
  - fără profilaxie secundară la mecanisme de declanşare extracraniană în lipsa asocierii cu o macroangiopatie importantă

2.1.3.5. *Infarctul lacunar*

Definiţie: infarct ischemic subcortical mic după obstrucţia arterelor cu diametru mic

Etiologie: microangiopatie tip II (lipohialinoză, necroză focală fibrinoidă), ateroscleroza vaselor cerebrale bazale, care conduc la o ischemie în teritoriul de distribuţie al arterelor medulare, al ramurilor piale sau al arterelor perforante profunde desprinse din segmentele proximale ale arterelor cerebrale mijlocii anterioare, posterioare sau ale arterei bazilare sau (rareori) microembolii cardiace (mai ales de cauză aortică)

Tablou clinic (sindroame tipice)

Sindrom	**Localizare**
Hemisindrom motor pur (*pure motor stroke*)	Capsula internă, punte
Hemisindrom pur senzitiv (*pure sensory stroke*)	Talamus, trunchiul cerebral
Hemipareză senzitivomotorie	Capsula interna, talamus
Dizartrie şi mână inabilă (*dysarthria/clumsy hand syndrome*)	Punte, rareori corpii striaţi
Hemipareză ataxică (*ataxic motor syndrome*)	Puntea şi pedunculii cerebeloşi

Vezi şi: sindroame de trunchi cerebral p. 33

Diagnostic suplimentar

- **IRM, (CT):** leziuni subcorticale, multiple, mici (< 1,5 cm)

Profilaxia secundară

- **controlul factorilor de risc**
- **în cazul absenţei unei macroangiopatii suplimentare** nu se utilizează nici un inhibitor al agregării trombocitare (IAT) (→ p. 394)
- **în cazul unei macroangiopatii suplimentare**: există posibilitatea corelaţiei cu un accident ischemic aterosclerotic al arterelor din care derivă, cum ar fi: artera cerebrală mijlocie sau artera bazilară – administrarea de moderatori trombocitoagreganţi (rezultatul comparării: risc de sângerare mărit ca urmare a lipohialinozei contra riscului de recidivă)

2.1.3.6. *Encefalopatia arteriosclerotică subcorticală/boala Binswanger*

Factori predispozanţi

Hipertensiune arterială în cca 90% din cazuri, factor necunoscut constituţional la fel de semnificativ; fără corelaţie legată de sex, subgrupa cazurilor familiale fără hipertensiune, debut de presenilitate

Anatomie patologică

- ischemii medulare difuze în substanţa albă, delimitări prin hialinoză şi îngroşarea fibrotică a peretelui arterelor medulare lungi perforante (microangiopatie tip I)
- **localizare:** mai ales în apropierea ventriculilor şi a corpului calos; lobii temporali sunt mai puţin afectaţi
- **inconstant**: multiple lacune (mai ales ale ganglionilor bazali şi ale punţii) şi leziuni ischemice corticale prin microangiopatie tip II (lipohialinoză şi necroze focale fibrinoide)
- **de luat în consideraţie**: în toate cazurile corelaţia liberă cu macroangiopatie cerebrală

Tablou clinic

- **demenţă subcorticală**: astenie, bradipsihie, tulburări de atenţie, reducerea spontaneităţii până la stări de apatie
- **simptome neurologice şi vegetative**: apraxia mersului, incontinenţă urinară, AIT, deficite focale, vertij nesistematizat, obnubilare, crize comiţiale
- **labilitate afectivă**, parţial iritabilitate şi/sau depresie
- **evoluţie**: agravare treptată tipică, dar nu obligatorie; simptome fluctuante cu episoade de ameliorare aparentă, stări confuzionale nocturne

- **CT/IRM:** hipodensităţi nete sau cu margini difuze localizate cu predilecţie în apropierea ventriculilor (CT, vezi fig. 3E), respectiv hiperintensităţi de semnal (IRM); inconstant: lacune multiple (în ganglionii bazali, punte, vezi fig. 3D), atrofie cerebrală cu lărgirea ventriculilor

Diagnostic diferenţial

- **hidrocefalia cu presiune normală** (p. 204): tablou clinic asemănător, mai ales prin triada: demenţă, tulburări de mers şi incontinenţă sfincteriană, deosebire după aspectul CT şi după efectul puncţiilor lombare evacuatoare
- **boala Alzheimer:** p. 152
- **sindrom CADASIL** (p. 66): fără hipertonie, anamneză familială; diagnostic prin biopsie vasculară

Terapie

- **diagnostic precoce** şi terapie la apariţia primelor simptome (între altele: tulburările de memorie) sunt hotărâtoare
- **controlul factorilor de risc:** controlul strict al TA (maxim 140/90), de căutat şi asocierea cu diabetul
- **tratamentul nootropic:** administrarea pe termen lung a nimodipinului (p. 391) sau nicergolinului este îndreptăţită după ultimele date
- **medicaţia antiagregantă trombocitară** AAT (ASS, p. 395) numai în cazul stenozelor carotidiene simptomatice suplimentare, eventual dacă există infarcte lacunare şi macroangiopatie în teritoriul arterelor cerebrale mijlocii şi arterelor bazilare

2.1.3.7. *Encefalopatia acută hipertensivă*

Anatomie patologică: edem cortical şi subcortical, parţial cu hemoragii peteşiale; secundar şi ischemii prin afectarea endoteliului şi apariţia hipertensiunii intracraniene

Fiziopatologie: creşterea acută/subacută a presiunii sangvine – perturbaţia barierei hemato-encefalice: tulburări multifocale de permeabilitate, extravazare plasmatică ca rezultat al hipertensiunii [361] ca semn al depăşirii limitei superioare a autoreglării fluxului sangvin cerebral

Tablou clinic: cefalee, stare confuzională, perturbarea stării de conştienţă, deficite neurologice focale fluctuante (înainte de toate tulburări de vedere), crize epileptice

Forme speciale: sindrom de hiperperfuzie (vezi mai jos), leucoencefalopatie posterioară reversibilă (vezi mai jos)

Terapie: scăderea valorii tensiunii arteriale (crize hipertensive – p. 357), terapia hipertensiunii intracraniene şi terapie simptomatică

Encefalopatii cronice hipertensive – encefalopatia arteriosclerotică subcorticală/boala Binswanger p. 46

2.1.3.8. *Sindromul de hiperperfuzie*

Generalităţi: complicaţii după trombendarteriectomie carotidiană (p. 396)

Fiziopatologie: edem interstiţial corespunzător unei encefalopatii hipertensive asociate

Tablou clinic: se instalează după 5-8 zile postoperator: cefalee, crize epileptice, deficite neurologice focale, eventual simptomele hipertensiunii intracraniene [291]

Diagnostic suplimentar

- **CT:** hipodensităţi în substanţa albă pe partea operată, eventual cu evoluţie spre procese înlocuitoare de spaţii
- **IRM:** în T2 creşterea semnalului în teritoriul substanţei albe pe partea intervenţiei carotidiene; în înregistrările ce accentuează difuziunea nu se constată o perturbare a difuziei
- **sonografia Doppler transcraniană**: dovada vitezei mărite a fluxurilor sangvine şi pulsatilitate scăzută [641]

Terapie: terapia hipertensiunii intracraniene, reglarea presiunii arteriale, în rest terapie simptomatică

Prognostic: *restitutio ad integrum*

2.1.3.9. *Leucoencefalopatia posterioară reversibilă [316]*

Generalități: encefalopatie hipertensivă localizată preferențial occipital, ca o complicație rară a tratamentului imunosupresiv (mai ales ciclosporină), eclampsie, hipertensiune renală
Fiziopatologie: (ipotetic): sindromul de infiltrație capilară (*capillary leak-sindrom*) cerebrală în legătură cu afectări toxice ale endoteliului, "vasospasm" arterial indus de hipertensiune
Tablou clinic: cefalee, stări confuzive, tulburarea conștienței, crize epileptice, tulburări corticale ale vederii până la cecitate corticală
Diagnostic suplimentar

- **CT/IRM**: edem al substanței albe mai accentuat occipital cu degajarea scizurii calcarine și a părților paramediane ale lobului occipital; participarea rară a trunchiului cerebral, cerebelului, ganglionilor bazali, lobilor frontali, respectiv implicarea substanței cenușii

Diagnostic diferențial

- **infarct posterior bilateral** de ex. în sindromul terminal al arterei bazilare (p. 50): delimitarea infarctului prin CT este esențială
- **tromboza sinusală** (sinusul sagital superior): diferențiere cu ajutorul examinării în angiografia IRM respectiv angiografie selectivă

Terapie: nu sunt date
Evoluție: remisiuni spontane în decurs de 2 săptămâni

2.1.3.10. *Atacul ischemic în teritoriul vertebrobazilar (atac de trunchi cerebral)*

Clasificarea după teritoriile vasculare și sectoare

- **ramuri paramediane și mediane și teritoriul median**: sindrom de trunchi cerebral vascular – p. 33, infarct lacunar – p. 46
- **sector lateral**: sindrom Wallenberg (vezi mai jos), (infarct cerebelos – p. 48)
- **teritoriu extins**: tromboză bazilară – p. 49; sindrom bazilar terminal – p. 50

2.1.3.11. *Sindromul Wallenberg*

Etiologie obstrucția arterei cerebeloase postero-inferioare (ACPI) sau a arterei vertebrale distale prin macroangiopatie sau embolie cardiacă
Tablou clinic

- ipsilateral: Sindrom Horner (p. 107), pareza vălului palatin, faringelui și coardelor vocale, deficite trigeminale, hemiataxie
- controlateral: tulburări disociate de sensibilitate
- general: vertij, sughiț

Terapie/profilaxie secundară: heparinizare primară PTT (p. 392) în cazul sursei cardiace de embolizare sau stenoză de arteră vertebrală importantă situată extra- sau intracranian, în final anticoagulare (marcumar) (scor: 30 ± 5%) (p. 392)
Complicații: posibilă evoluție către tromboză de arteră bazilară (p. 49)
Prognostic: mortalitate 0 – 2% în 30 de zile

2.1.3.12. *Infarctul cerebelos*

Tablou clinic

	ACS	ACAI	ACPI
Vertij, nistagmus, vomă	+	+	+
Ataxia extremităților	++	+	+
Ataxie în mers și ortostațiune	+	+	++
Cefalee	-	-	+
Sindrom Horner	-	(+)	+

ACS = artera cerebeloasă superioară, ACAI = artera cerebeloasă antero-inferioară, ACPI = artera cerebeloasă postero-inferioară

Diagnostic suplimentar

- **Doppler**: stenoză sau obstrucție situată pe artera vertebrală extra- și/sau intracraniană, excluderea unei tromboze de arteră bazilară (eventual implicată în etiologie)
- **CT**: demarcația infarctului, evidențierea dilatării ventriculilor ca efect al imposibilității drenajului LCR, eventual deplasarea cisternelor bazale (pericol nemijlocit de angajare)
- **potențiale evocate acustic de trunchi cerebral**: metodă de monitorizare prin urmărirea creșterei latenței dintre undele I-V; indică o compresiune a trunchiului cerebral

Diagnostic diferențial: hemoragie cerebeloasă (p. 54); semn frecvent al unei compresii a trunchiului cerebral sau al unei perturbări de circulație a lichidului cefaorahidian, diferențiere clinică nesigură
Terapie

- **terapia hipertensiunii intracraniene:**
  - *osmoterapie* la deplasarea ventriculului IV
  - *intubație și ventilație asistată* la pacienții comatoși
- **drenaj extern al LCR** la agravarea clinică și creșterea distanței ventriculare în CT
  - *la îmbunătățirea evoluției*, după câteva zile încercare de blocare a curgerii urmată de supraveghere clinică timp de 24 de ore, apoi măsurarea presiunii LCR
  - *înainte de îndepărtarea planificată* a drenajului se practică ventriculografie pentru dovedirea capacității de tranzitare prin apeductul Sylvius
  - *complicații*: infecții (în funcție de durată), de aici controlul zilnic al LCR; rareori herniere ascendentă prin decomprimare supratentorială
- **intervenție neurochirurgicală în cazul** ineficienței drenajului ventricular sau la deplasarea cisternelor bazale evidețiate prin CT

Complicații

- **hidrocefalie obstructivă acută** prin deplasarea ventriculului IV
- **compresiunea trunchiului cerebral**

2.1.3.13. *Tromboza bazilară*

Etiologie

- **tromboză cardio-embolică sau locală** datorită modificărilor arteriosclerotice ale peretelui
- **particularitate anatomică**: arteră cu 2 fluxuri de curgere și 2 evacuări principale, care este alimentată frecvent prin artera comunicantă posterioară din artera carotidă
  - obstrucția proximală determină reducerea presiunii cu diminuarea vitezei de curgere, astfel că în artere se poate forma un trombus de coagulare, care indică o transformare rapidă prin autoliză și retrombozare
  - durata simptomatologiei nu corespunde vârstei trombusului, explicată probabil prin buna funcționare a colateralelor intraparenchymatoase din trunchiul cerebral, evoluția clinică este fluctuantă și apar rar infarctizări permanente ale trunchiului cerebral cu risc hemoragic după tromboliză

Tablou clinic

- **prodrom:** AIT (circulație posterioară) cu 1-4 sptămâni înainte de episodul constituit la 2/3 dintre pacienți
- **evoluție fluctuantă**, mai ales în primele 48 de ore
- **cefalee**, vertij, stări confuzionale sau tulburări ale conștienței, disartrie, parestezii unilaterale, tulburări pupilare, de oculomotricitate (p. 20), oftalmoplegie internucleară (p. 21), bobbing ocular, ptoză palpebrală (p. 24), nistagmus, deficit al nervilor cranieni (mai ales VI, VII), hemi-/tetrapareză, mioclonii velopalatine, sindrom *locked-in* (p. 4)
- **rareori, dar nu în discordanță cu diagnosticul**:
  - crize comițiale (părțile mediane ale lobului temporal, irigate de ramura terminală a arterei cerebrale posterioare (artera cornului Ammon, artera coroidiană posterioară)
  - *afazie amnestică sau alexie* (zonele cortico-subcorticale de sub girus angularis irigate de artera occipitală mijlocie [= artera parieto-occipitală] alimentate din artera cerebrală posterioară)

Diagnostic suplimentar

- **laborator:** valori ale coagulării (Quick, PTT, trombocite, fibrinogen) din cauza unei trombolize planificate și coagulare ulterioară
- **Doppler,** dacă este posibil urgent fiind util în cazuri incerte
- **CT** pentru excluderea hemoragiei, dacă este posibil în mai puțin de o oră; inutil sau neconcludent în cazul evoluției clinice fluctuante
- **duplexsonografie extra- și intracraniană Doppler** cu codificarea în culori pentru procese obstructive situate până la porțiunea mijlocie a arterei bazilare foarte sensibil și specific, dar dacă este posibil examinarea în urgență; se indică mai ales la cazurile incerte
- **angiografie vertebrală selectivă** la cazurile cu sindrom de arteră bazilară, cu tromboliză intra-arterială, eventual repetarea angiografiei în ziua următoare; procedeul poate fi utilizat și la cazurile fără deficit permanent când tabloul clinic este tipic și simptomele tranzitorii corespund sindromului de arteră bazilară
  - *excepție*: comă de mai multe ore sau tetraplegie > 6 ore, deoarece și aici prognosticul trombolizei este nefast; deja în comă la începutul terapiei sunt de așteptat rezultate îndoielnice

Diagnostic diferențial

- **hemoragie de trunchi cerebral/mezencefalică**
- **encefalopatie Wernicke** (p. 221)
- **mielinoliză pontină centrală** (p. 219) cu tulburarea conștienței, sindrom piramidal bilateral, eventual simptome cerebeloase; hiponatremie premergătoare
- **intoxicație cu anticolinergice** (sindrom central anticolinergic p. 230) cu vertij, disartrie, tulburări ale pupilelor, perturbații ale vigilenței, semne piramidale)

Terapie

- tromboliză intraarterială în cadrul angiografiei
  - nu există o fereastră terapeutică fixă (ferestrele de timp iau naștere numai la comă și tetraplegie, vezi mai sus)
  - substanțe:
    - urokinază: clearence renal, timp de înjumătățire $T_{1/2}$ 10 minute
    - RTPA: clearence hepatic, $T_{1/2}$ 4 minute
  - *efect* : trecerea plasminogenului în formă activă de plasmină, care scindează proteolitic fibrina
  - *contraindicații*: infarct deja demarcat (mai ales cu localizare cerebeloasă: risc mare de hemoragie), în antecedente intervenții chirurgicale recente, hemoragii gastrointestinale sau traumatisme
- **anticogulante i.v.** (p. 391): 10000 IE heparină în bolus, apoi în perfuzie
- **supraveghere intensivă** pentru cel puțin 24 de ore
- **profilaxie secundară**: anticoagulante orale (p. 393), eventual antiagregante trombocitare (p. 394)

Prognostic: mortalitate > 50% în primele 30 de zile

2.1.3.14. *Sindromul terminației bazilare* (Top of basilar-Syndrom)

Etiologie: embolică (cardiacă > vertebro-bazilară proximal), rareori prin macroangiopatii locale

Tablou clinic: tulburări ale conștienței, simptome psihotice (agitație, confuzie, halucinații vizuale), deficite ale câmpului vizual, tulburări ale mișcărilor oculare și ale pupilelor, amnezie, alexie, fără pareze!

Diagnostic suplimentar

- **diagnostic cu ultrasunete (Doppler):** rareori cu rezultate patologice sigure
- **CT**: anevrism al teritoriului terminal bazilar, leziuni mezencefalice/talamice de altă etiologie
- **de preferință IRM și angiografie MR**: dovada directă a existenței trombusului, clarificarea altor etiologii
- **angiografie** în cazuri îndoielnice, nesigure

Terapie

- **acut:** anticoagulante (p. 392), numai în cazul ocluziei – în general tromboliză
- **profilaxie secundară:** anticoagulante orale, eventual moderatori trombocitoagreganți (p. 394)

Prognostic: mortalitate până la 10% în 30 de zile

2.1.3.15. *Sindromul de furt subclavicular*

Definiție: sânge din circulația trunchiului cerebral prin reflux în artera vertebrală ipsilaterală prin stenoză majoră de arteră subclaviculară proximală sau tromboza acesteia

Tablou clinic

- **central:** vertij în timpul activităților cu membrul superior ipsilateral (prin dirijarea preferențială a sângelui din artera vertebrală și artera bazilară controlaterală în membrul superior ipsilateral urmată de diminuarea fluxurilor în artera bazilară și artera cerebeloasă postero-inferioară)
- **periferic**: oboseală musculară precoce, dureri dependente de utilizarea membrului superior și sindrom Raynaud prezent la membrul superior ipsilateral

Examinare: suflu caracteristic stenozei, diferențe de presiune arterială la membrele superioare

Diagnostic suplimentar: Doppler, angiografie

Terapie

- dilatație prin cateter, bypass carotido-subclavicular, trombendarteriectomie în teritoriul arterei subclaviculare
- **indicație:**
  - deficit de forță și dureri ale membrului superior ipsilateral

- simptome recidivante de trunchi cerebral în timpul activităţilor utilizând membrul superior sau la testul de hiperemie (activitate până la limita durerii)
- *nu se indică operaţie/dilataţie* în sindromul de furt asimptomatic pentru profilaxia primară a unui atac al trunchiului cerebral (riscul de ocluzie este mic)

Ischemia spinală – p. 191

2.1.3.16. *Criza ischemică venoasă*

Generalităţi: tromboza venelor cerebrale sau a sinusurilor conduce la tulburări de drenaj cu perfuzie redusă în patul capilar; nu rareori se ajunge la hemoragii secundare, cca 1% din infarctizările cerebrale

Forme

- tromboze sinusale aseptice – p. 51
- tromboze ale venelor corticale /tromboze ale venelor punţii – p. 52
- tromboze ale venelor corticale profunde – p. 52
- tromboze sinusale septice – p. 52

2.1.3.17. *Tromboze sinusale aseptice [607]*

Factori predispozanţi: contraceptive, hormonoterapie substitutivă (menopauza), sarcină, lipsă de AT III, lipsă de proteina-S-/Proteina-C-, infecţii locale, virale, poliglobulie, lues, vasculită, boala Behçet, traumatisme minore, operaţii în micul bazin

Localizare

- **sinusul sagital superior**: localizare frecventă; simptome: cefalee, tulburări ale stării de vigilenţă
- sinusul transversal, sinusul pietros inferior (clinic: sindrom Gradenigo), sinusul cavernos

Tablou clinic

- **simptome de debut**: acut cu deficite focale (ca în criza ischemică sau AIT) sau subacut (zile sau după săptămâni/luni), rareori sindrom cefalalgic acut (ca în hemoragia subarahnoidiană)
- sindrom cefalalgic (simptom iniţial!), pareze centrale, tulburări de conştienţă, crize epileptice, stază papilară, psihoze, stări confuzionale; eventual simptomatologia unei pseudotumori cerebrale (vezi mai jos)

Diagnostic suplimentar

- **laborator:** semne de inflamaţie (tromboze sinusale septice, vezi mai jos)
- **CT:** *empty triangle* = hiperdensitate triunghiulară determinată de trombul înconjurat de substanţa de contrast CT (DD sinusul sagital superior turgescent; 32%), edem cerebral, hemoragii (infarctizări transformate hemoragic, hemoragii parenchimatoase, hemoragii subarahnoidiene), *cord sign*= vene trombozate în examenul CT nativ
  - ➢ CT adesea neconcludent în cazul trombozelor venelor punţii (vezi mai jos), ale venelor cerebrale interne, ale sinusului drept
- **IRM:** dovadă directă suplimentară a trombozei prin hipersemnal în imaginile T1 şi T2 ale secvenţelor senzitive (minim 2 planuri din cauza factorilor de flux), reprezentarea lumenului rezidual
- **venografie RM**: dilatarea obturaţiei şi lumenului rezidual
- **angiografie**:
  - ➢ semne directe: lipsa vizualizării unui sinus sau a unei vene
  - ➢ semne indirecte: evacuarea venoasă întârziată, colaterale venoase
- **LCR:** neconcludent (50%), pleiocitoză (25%), perturbaţii ale barierei (16%), hemoragic (9%)
- **coagulare:** AT III, proteina S, PTT, fibrinogen, T Quick, plasminogen

Diagnostic IRM angiografie (venografie) sau cu angiografie convenţională; în cazul trombozelor venelor punţii angiografia IRM nu este suficientă

Diagnostic diferenţial

- **infarct ischemic transformat hemoragic**: agravarea acută a simptomatologiei, pacienţi cu factor de risc vascular
- **encefalită**, mai ales herpetică (p. 81): modificări asemănătoare ale LCR în cazul trombozelor sinusale sunt posibile, diferenţiere sigură numai prin angiografie
- **procese înlocuitoare de spaţiu** mai ales infiltraţie difuză prin gliom malign (p. 129)
- **pseudotumoră cerebrală** (p. 205): secundară în tromboza sinusală, uneori unică manifestare clinică; pseudotumoră idiopatică numai ca diagnostic de excludere când angiografia este neconcludentă [140]
- **edem cerebral** din alte cauze: tulburări electrolitice, insolaţie

Terapie

- **heparină** (p. 392) 3000-5000 u.i. în bolus, după PTT (scop: dublarea valorii iniţiale sau 60-90 s)

- *la tratamentul anterior cu aspirină* în primele 3-4 zile heparinizarea completă se practică numai la evoluţie clinică progresivă (combinaţie aspirină+ heparină – risc hemoragic mare)
- *hemoragii intracerebrale* în cazul trombozei sinusale – heparinizarea nu este contraindicată
- *lipsa eficacităţii heparinei* – se va examina lipsa AT III

- **tromboliza cu urokinază**: până acum puţine studii efectuate pe un număr mare de pacienţi [607]; de înlocuit ca ultimă alegere la o agravare progresivă sub heparină
- scăderea presiunii intracraniene (p. 347) (manitol), profilaxia crizelor epileptice: iniţial 750 mg fenitoin în 500 ml NaCl, apoi mai departe Zentropil® 200-300 mg/zi, analgezice (paracetamol, opiacee)

Profilaxie

- **anticoagulare (trombostop)** (p. 393), T. Quick 30-35%
  - *încetarea terapiei cu heparină* la T. Quick 35%
  - *durata anticoagulării (trombostop) în funcţie de etiologie*:
    - tulburări de coagulare (p. 74), de ex. lipsa AT III sau factor V inactiv genetic: de durată
    - contracepţie, hormoni: 6 luni

Sarcină

- **tromboze sinusale noi apărute la gravide**: heparinizare (3 x 7.500 UI s.c.) în timpul întregii sarcini (complicaţie: hemoragii infiltrante subplacentare)
- **sarcina cu tromboze sinusale în anamneză**: numai după hipercoagulabilitate dovedită se recurge la heparinizare în timpul sarcinii [649]

Prognostic [649]

- vindecare completă la 86%
- recidive de cca 12% aproape numai în primul an
- nici o recidivă la 12 sarcini (7 paciente din 77, fără dovezi de hipercoagulabilitate)

2.1.3.18. *Tromboza venelor corticale/tromboza venelor punţii [346]*

Etiologie: probabil ca şi la tromboza sinusală

Tablou clinic

- **tipic**: crize epileptice focale, crize focale progresive cu tedinţă la fluctuaţie, eventual cefalee
- **adesea absente**: tulburări de conştienţă, semne de hipertensiune intracraniană

Diagnostic suplimentar

- **CT:** arii ischemice fără corespondenţă arterială, eventual multilocular, cu transformare hemoragică precoce, rareori în CT-nativ reprezentare directă a venelor trombozate (*cord sign*); CT poate fi neconcludent
- **IRM şi angiografie RMN:** posibilitate de confirmare (altfel decât la tromboza sinusală) încă nesigură, posibile rezultate fals pozitive şi fals negative
- **angiografie**: tromboza unei vene corticale, dar care poate fi nespecifică; fără obstrucţii arteriale

Diagnostic diferenţial: infarct hemoragic, tromboză sinusală

Terapie: ca la tromboza sinusală

2.1.3.19. *Tromboza venelor cerebrale profunde*

Etiologie ca la tromboza sinusală

Clinică şi imagistică: corespunzător drenajului venelor cerebrale profunde (leziuni bilaterale ale girusului cingular şi ganglionilor bazali)

Prognostic: din cauza colateralelor mai puţin eficiente evoluţia este mai gravă decât la trombozele venelor corticale/trombozelor sinusale; de ex., adesea o tromboză a venei lui Galien este letală

2.1.3.20. *Tromboze sinusale septice*

Cauze: meningită postoperatorie sau infecţii în sfera ORL, traumatisme craniene, tromboflebite

Localizare principală: sinusul cavernos (infecţii ale feţei), transvers, sigmoidian, petros (infecţii ale urechii)

Tablou clinic: febră, chemosis, exoftalmie, deficit al nervilor cranieni II, III, IV, V, VI (sinus cavernos)

Diagnostic suplimentar

- **ca la tromboza sinusală aseptică; suplimentar:**
- **laborator**: leucocitoză; agent patogen din focar, hemocultură sau frotiu

Terapie

- **heparinizare** (→ p. 392), ca la tromboza sinusală
- **antibioterapie după antibiogramă**: până atunci ceforaxim (Clarofan®) 4 x 2 g; dicloxacilin (Diclor-Stapenor®), 6 x 2 g metronidazol (Clont®) 4 x 0,5 g

2.1.4. Hemoragii intracraniene

2.1.4.1. *Hemoragia intracerebrală supratentorială*

Epidemiologie

- **incidența** 11-23/100.000 locuitori și pe an
- **repartizare pe sexe:** M : F = 3 : 2

Etiologie

- hipertensiune, transformarea hemoragică a infarctului, anevrisme, angioame, malformații arteriovenoase, tulburări de coagulare, hemoragie intratumorală, angeită, tromboză sinusală, abuz de droguri (cocaină, amfetamină) (p. 228)
- **cele mai frecvente cauze în funcție de vârstă [732]**

Vârsta	Cauzele cele mai frecvente	Localizările cele mai frecvente
< 40 de ani	Malformații AV (29-57%)	Ganglioni bazali
40-70 de ani	Hipertensiune (>70%)	Ganglioni bazali
> 70 de ani	Neclarificate (33%): angiopatie amiloidă cerebrală	Substanță albă emisferică

Factori predispozanți: hipertensiune, vârstă, alcoolism, tratament cu anticoagulante

Fiziopatologie

- **cauzele hemoragiilor**
  - *hemoragie prin rupere*:
    - lipohialinoză – necroza pereților vasculari – prin hemoragie ruperea altor arteriole – mai ales hemoragii ale ganglionilor bazali (pseudoanevrisme prin presiunea sangvină sistolică ridicată)
    - microanevrisme (rareori) – hemoragii lobare
    - angiopatie amiloidă cerebrală (p. 65)
    - malformații cerebrale AV (p. 61), cavernoame (p. 62)
    - macroangiopatie cerebrală (p. 65): Moya-Moya (p. 61), disecții (p. 60), arterite septice
    - fistulă carotido-cavernoasă
    - tulburări de coagulare (p. 74): mai frecvent hemoragii multiple
  - *hemoragie prin diapedeză*: ischemie, tulburări de coagulare, tromboza sinusurilor venoase cerebrale
- **urmările hemoragiei**:
  - *distrugerea directă a țesuturilor*
  - *ischemie* prin compresiunea țesuturilor învecinate
  - edem cerebral – hipertensiune intracraniană – scăderea presiunii cerebrale de perfuzie – reducerea globală a perfuziei și amplificarea edemelor cerebrale

Tablou clinic: deficite focale acute ("apoplexie"), crize epileptice, simptome acute ale hipertensiunii intracraniene (p. 346)

Diagnostic suplimentar

- **CT** pentru localizarea și evaluarea mărimii hemoragiei:
  - *diametrul de 3 cm = 20 ml*
  - *diametrul de 4,5 cm = 50 ml*
- **IRM** pentru evaluarea vechimii hemoragiei
- **aprecierea coagulării**:
  - *analize de rutină*: T. Quick, PTT, numărul și funcționarea trombocitelor
  - *analize speciale*: factor I, VII, VIII, IX, XIII, de la factorul Willebrand
- **angiografie**
  - *la hemoragii anevrismale sau tromboze sinusale*: *imediat*
  - *la malformații AV*: *după resorbția hemoragiei (6-8 săptămâni)*
- **screening-ul drogurilor** la pacienții mai tineri

Diagnostic cu CT: sângerare cu formarea de colecții mai ales în ganglionii cenușii/substanța albă subcorticală; densitatea hemoragiei masive corespunde celei osoase

Diagnostic diferențial

- **hemoragie anevrismală** (p. 55) din poligonul Willis: artera cerebrală mijocie și porțiunea distală a arterei cerebrale anterioare; hemoragii localizate aproape de baza creierului, eventual hemoragie subarahnoidiană (dar poate lipsi!) – explicație ca la hemoragia subarahnoidiană (fig. 8)

- **tromboza sinusurilor** (p. 51): alți factori de risc, eventual hemoragii multiple (prin diapedeză, densitatea în CT sub cea osoasă), alte ischemii în CT cu topografie corespunzătoare infarctului venos

Terapie conservatoare

- toti pacienții:
  - *controlul presiunii arteriale*: scădere inițială prin sedare cu midazolam (Dormicum®), apoi:
    - la tensiune sistolică > 200 mm Hg urapidil (Ebrantil®) 25 mg i.v., apoi 10-30 mg/oră perfuzabil
    - atenție: nu se scade sub 160-180 mm Hg presiunea sistolică
  - *profilaxia crizelor epileptice*
- după prima criză saturare rapidă cu fenitoin (Phenhydan® 750 mg în 500 ml NaCl)
- în tromboza sinusală profilaxie primară (saturație rapidă, vezi mai sus)
  - *analgezie*: petidin (Dolantin®) 50-100mgi.v. (fără pentacozin [Fortral®]: nu poate fi antagonizat!)
  - *heparinizare cu doze mici*: posibilă în ziua de după hemoragie (3 x 5000 IE) [72]
- **pacienții soporoși/comatoși**: suplimentar
  - *drenaj ventricular*: dacă la CT există dovada unei hidrocefalii
  - *tromboliză intraventriculară* la pătrunderea în ventricul: instilație de RTPA sau urokinază în cateterul ventricular – reducerea semnificativă a mortalității [678]; efect neprobat încă prin studii randomizate
  - *tratarea presiunii intracraniene*:
- poziționare adecvată cu bustul ridicat la 30°
- intubație și hiperventilație la Pco_2 < 35 mm Hg
- osmoterapie: manitol 20% 125 ml perfuzie i.v. în 5 minute, apoi 4-6 ori/zi (la iminența de angajare 250 ml în bolus)
- **hemoragii sub tratament cu anticoagulante**: administrarea de complex protrombină concentrat [208] sau plasmă proaspăt decongelată

Operație [143, 646]

- **operație deschisă [143]:**
  - *indicație*
    - hemoragii subcorticale și intracerebrale prin ruptura anevrismului
    - hemoragii angiomatoase: la apariția perturbărilor stării de conștiență, de peferință operația trebuie temporizată vizând îndepărtarea angioamelor
    - hemoragii ale ganglionilor bazali: operația nu are sens [365]
  - *ipoteză*: *Glasgow Coma Score* (p. 428) între 6 și 10; momentul operației cel mai devreme după trecerea somnolenței – stării soporoase
  - *rezultate* contestate, în anumite studii nu se evidențiază efectul pozitiv al operației [525]; la o metanaliză [646], reducerea riscului de deces sau handicap important cu 13% (marjă de siguranță 3-23%)
- **absorbție endoscopică** [23,646] reduce riscul de deces sau handicap grav cu 18% (marjă de siguranță 0-36%), rezultate mai bune la pacienți < 60 de ani, respectiv volumul hematomului > 50 ml

Complicații

- **vărsături** – pericol de aspirație (p. 355)
- **creșterea edemului, hemoragie ulterioară** – hipertensiune intracraniană, angajare (p. 346)
- **perturbarea circulației LCR** – hidrocefalie obstructivă sau prin perturbarea rezorbției (p. 205)

Prognostic

- în funcție de mărime: 50 ml (corespunzător unui diametru de 4,5 cm) – 50% mortalitate
- în funcție de mărime și scorul Glasgow Coma Scale [87]:
  - *GCS 8 sau mai mic și hemoragie 60 ml sau mai mult – mortalitate la 30 zile 91%*
  - *GCS 9 sau mai mare și hemoragie 30 ml sau mai mică – mortalitate la 30 de zile 19%*
- **după localizare**: ganglioni bazali – 20% subcortical – 8% mortalitate
- **după pătrunderea intraventriculară**: absentă/redusă – 13%, tamponadă ventriculară – 53% mortalitate

2.1.4.2. *Hemoragie infratentorială (hemoragia cerebeloasă, hemoragia pontină)*

Clasificarea stadiilor hemoragiilor cerebeloase

- 1: conștient, simptome cerebeloase, pareză de VI, simptome unilaterale ale căii piramidale
- 2: fluctuența conștienței, sindrom de trunchi cerebral, piramidal bilateral, tulburări pupilare
- 3: comatos, sinergisme în extensie

Terapie

- **hemoragii cerebeloase**: în principiu procedură identică cu cea din ischemia cerebeloasă (p. 48); decizie asupra unui procedeu operator în funcție de stadiul și mărimea hemoragiei:
  - *stadiul 1 și mărimea hemoragiei până la 20 ml (diametrul de 3 mm)*: conservator
  - *stadiul 2 sau mărimea hemoragiei > 20 ml*: drenaj extern de LCR, eventual intervenții decompresive (rezultate bune)
  - *stadiul 3*: decompresiune numai la cazurile cu durate relativ scurte de comă
- **hemoragii ale mezencefalului/hemoragii pontine:** conservator

2.1.4.3. *Hemoragia subarahnoidiană*

Epidemiologie: incidență la 6-12/100000 și an în Europa si SUA [462]

Etiologie [644]: ruptură de anevrism (59-75%, vezi și: anevrisme cerebrale (p. 64), neclarificate ("hemoragie subarahnoidiană [HSA] neanevrismală", vezi mai jos; 10-20%), angiom cerebral (p. 61) (5-8%), hemoragie hipertensivă (5%), angiom spinal (1%), diateză hemoragică (1%), metastaze (1%), tromboză sinusală și posttraumatică

Tabloul clinic

- **anamneza**: 1/3-1/2 dintre pacienții cu HSA au avut hemoragii cu ore sau zile în urmă
- **apare** la o suprasolicitare fizică, la activități zilnice comune sau în somn (fiecare cca 1/3)
- Simptome:
  - cefalee violentă acută și semne de iritație meningeală (ultimele pot lipsi în primele 3-4 ore și la pacienți mai vârstnici sau cu tulburări ale conștienței), de la caz la caz (în funcție de topografia colecției sangvine), dureri scapulare, dorsale sau lombare
  - tulburări ale conștienței adesea numai trecătoare
  - simptome vegetative: vărsături, creșterea TA, febră
  - deficite focale: de nervi cranieni (III), deficite motorii/senzitive, ale câmpului vizual
  - crize epileptice ca simptom inițial la cca 6% [622]
  - hemoragii ale umorii vitroase (sindrom Terson), unilateral sau bilateral, venos

Stadializare

- **Hunt și Hess**
  - 0: anevrism asimptomatic fără ruptură; semne clinice discrete
  - 1: fără cefalee sau cefalee ușoară, meningism ușor, fără deficite focale
  - 2: cefalee medie până la puternică, meningism, fără deficite în afara nervilor cranieni
  - 3: somnolență și/sau confuzie și/sau deficite focale
  - 4: sopor, deficite focale medii până la grave, tulburări vegetative
  - 5: comă, menținerea decerebrării
- ***World Federation of Neurogical Surgeons Subarachnoid 1-hemorrhage Grading Scale (WFRNS SALT-Scale)***:

WFSN Grad	*Glasgow Coma Scale* (→ p. 428)	*Deficit motor*
I	15	Nu
II	13-14	Nu
III	13-14	Da
IV	7-12	Da/Nu
V	3-6	Da/Nu

Diagnostic diferențial

- **migrena** (p. 310): anamneza atacurilor premergătoare asemănătoare, fără meningism
- **cefalee de tensiune/vertebrală**: persistentă unilaterală, adesea flexia cervicală și rotația capului sunt limitate dureros, fără tulburări de conștiență
- **hemoragie intracerebrală** (p. 53): adesea deficite focale, tulburări ale vigilenței, o diferențiere sigură prin imagistică
- **infarct** (p. 36): în regiunea posterioară la cca 1/3 asociat cu cefalee, adesea deficite fc fără meningism
- **tromboză sinusală** (p. 51) cu hemoragie subarachn liană (adesea deasupra convexității), respectiv cu cefalee acută
- **meningită**: cu debut supraacut; CT discret sau cu edem cerebral, LCR poate fi hemoragic!
- **hemoragie subarahnoidiană traumatică**: existența unui traumatism

Procedură diagnostică și terapeutică (fig. 8)

- CT
  - ➢ constatări:
    - ○ sânge în cisternele bazale, fisură silviană, deasupra convexității sau în teritoriul interemisferic, prepontin și interpeduncular; hemoragii intracerebrale posibile (mai ales anevrism de arteră cerebrală mijlocie), cu infiltrare în sistemul ventricular
    - ○ eventual hemoragie incipientă intraventriculară
    - ○ eventual edem cerebral sau infarct

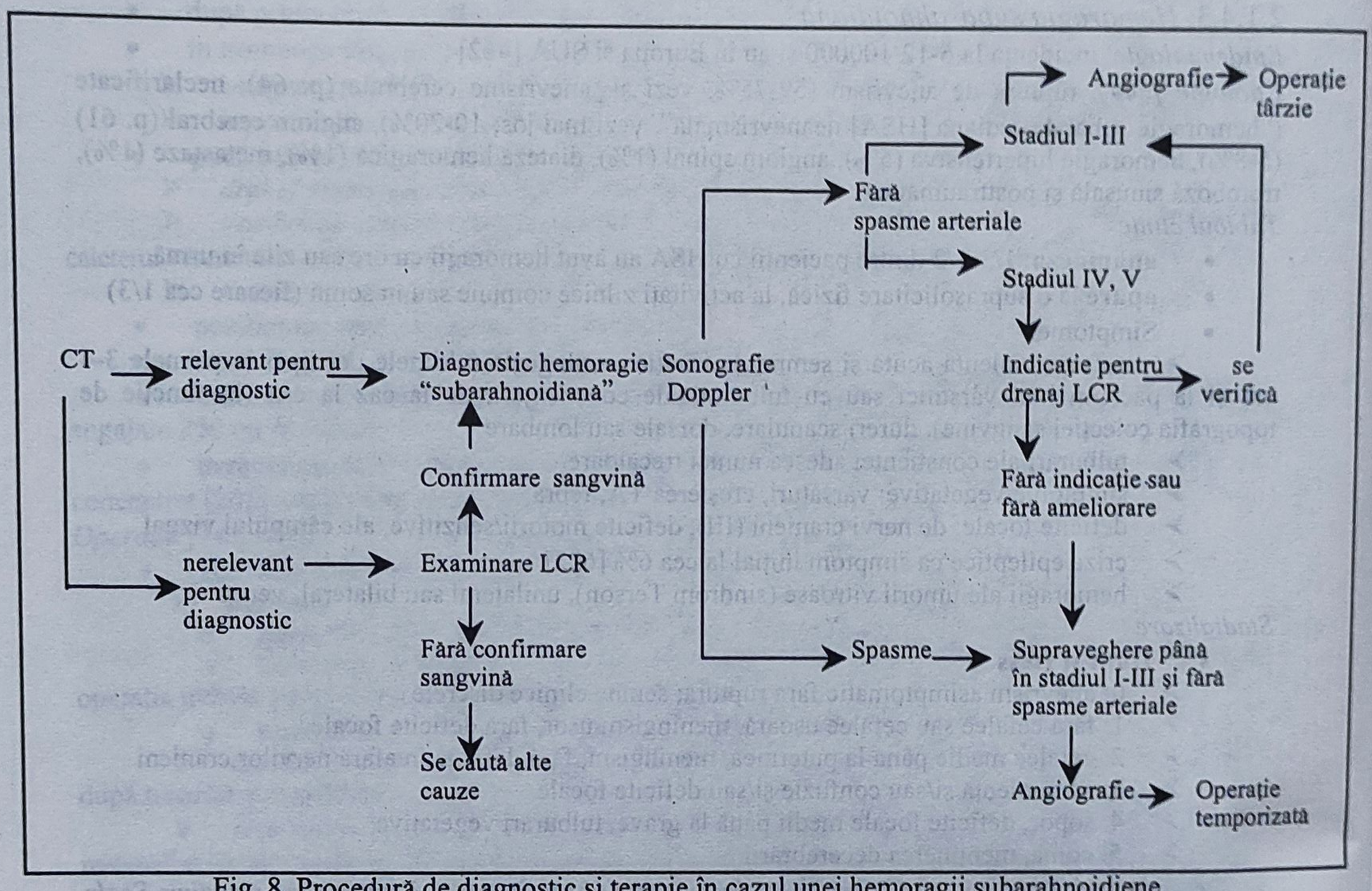

Fig. 8. Procedură de diagnostic și terapie în cazul unei hemoragii subarahnoidiene

- ➢ sensibilitate raportată la HSA în prima zi cca 90-95%, după 3 zile 80%, după 1 săptămână 50%; un CT discret nu exclude un HSA
- ➢ reprezentarea anevrismului în 5%

- **puncție pentru examinarea LCR** (p. 389):
  - ➢ indicație: în cazul lipsei unei dovezi sau al unei dovezi neclare de sânge în CT
  - ➢ vechimea hemoragiei:
    - ○ LCR xantocrom: > 2 ore
    - ○ prezența siderofagelor: > 4 zile
- **Doppler transcranian**: cel mai devreme după 3 zile poate confirma spasme ale arterelor intracraniene
- **angiografie selectivă a arterelor cu destinație cerebrală**: evidențierea anevrismului
  - ➢ momentul: posibil în primele 72 de ore, deoarece la instalarea vasospasmelor există o posibilitate de identificare limitată și o rată mai mare a complicațiilor
  - ➢ explorarea tuturor vaselor este necesară datorită posibilității existenței anevrismelor multiple (15-20%), în lipsa dovezii unei sângerări subarahnoidiene la CT și simptomatologie spinală, se explorează și artera spinală anterioară
  - ➢ *după angiografie*:
    - ○ explorarea angiografică incompletă cerebrală necesită repetare după 2-4 săptămâni
    - ○ explorarea completă fără descoperirea unui anevrism necesită repetare după 6 săptămâni
      - ♦ excepție: hemoragii subarachnoidiene prepontine: la o angiografie inițială completă nu este necesară o angiografie ulterioară

- dacă nu există dovada unui anevrism există posibilitatea unei hemoragii subarahnoidiene spinale; când nu există o dovadă clinică, respectiv angiografia spinală este neconcludentă → diagnosticul unei hemoragii subarahnoidiene neanevrismale (vezi mai jos), mobilizare rapidă
- evidenţierea unui anevrism: intervenţie precoce (în interval de 72 de ore)

- **operaţie:**
  - ipoteză: stadiul I-III; stadiul IV numai când nu există edem cerebral important
  - la spasme arteriale confirmate operaţia este riscantă (manipularea → amplificarea spasmelor →infarctizări), de apreciat riscul la fiecare caz (criterii: prezenţa spasmelor, colateralelor). Terapia eficace a spasmelor critice (hipertensiune, hipervolemie, hemodiluţie) este înlocuibilă numai la anevrismele eliminate
  - evacuarea unei hemoragii parenchimatoase în cazul perturbării stării de conştienţă sau existenţei unor deficite focale grave [305]
  - amânarea operaţiei ("operaţie temporizată") în prezenţa spasmelor, stadiul IV şi V sau creşterea presiunii intracraniene (ICP) ca urmare a edemului cerebral
- **terapie endovasculară cu coiling** (*Gugliemi detachable coil*, GDC):
  - indicaţie: anevrisme neoperabile sau operabile cu risc mare (anevrism uriaş, anevrism de cap al arterei bazilare); a se înţelege poziţia indicaţiilor din mers
  - riscuri [98]: rata complicaţiilor este în general 14%, deficit permanent sau deces 4,8%
- **obstrucţia vasului purtător de anevrism** (ocluzie cu balon) la anevrisme neoperabile, respectiv anevrisme care nu se pot închide endovascular
  - verificarea angiografică anterioară şi ocluzie de probă sub supraveghere clinică
  - în unele centre se face mai întâi o testare a compresiunii (artera carotidă comună/artera carotidă internă) cu precizarea capacităţii circulaţiei arteriale colaterale

Terapie simptomatică

- **reglarea presiunii arteriale** minime la valorile preexistente, sistolica cel mult 160 mm Hg; de ex. cu urapidil (Ebrantil) 12,5 mg (=1/2 5-ml-Amp.) i.v. lent (căderea presiunii arteriale. Atenţie în cazul spasmelor!)
- **analgezie**: tramadol (Tramal) 4-6 x 20 picături p.o., buprenorfin (Temgesic) 3-4 x 1 tbl.sublingual
- **profilaxia crizelor** (p. 399) în cazuri de crize epileptice preexistente
- **laxative (evitarea constipaţiei), profilaxia escarelor de decubit**

Complicaţii

- **hemoragie recidivantă în cazul anevrismelor neoperate**:
  - momentul: prima zi 5%, primele 14 zile 1,5 %/zi, primele 6 luni total 50% [377], apoi 3%/an
- **hidrocefalie**: incidenţă 10%
  - tipuri:
    - hidrocefalie precoce: câteva ore până la câteva zile, prin ocluzie sau împiedicarea drenajului
    - hidrocefalie tardivă: prin tulburări de absorbţie a LCR în circulaţia generală
  - simptome: stări confuzive, sindrom cefalalgic
  - diagnostic suplimentar: mărirea cavităţilor ventriculare la examinarea CT
  - terapie
    - hidrocefalie obstructivă: drenaj ventricular
    - hidrocefalie prin tulburarea rezorbţiei: puncţie lombară, drenaj ventricular sau lombar
- **spasme**: → p. 58
- **tulburări electrolitice:**
  - hiponatremie prin sindromul secreţiei ADH inadecvate (SIADH → p. 352) sau sindrom cerebral de pierdere de săruri
  - hipernatremie
- **tulburări de ritm cardiac** în până la 30%: tahicardie/bradicardie sinusală, modificări ale undelor T sau ST, bloc AV
- **altele**: hemoragii intracerebrale (până la 18%), crize epileptice (până la 10%), crize de hipertensiune arterială, edem pulmonar neurogen

Prognostic

- **mortalitate rapidă** (înainte de a ajunge la spital): 15%
- **factori de prognostic [376]:**
  - la primire în starea de conştienţă: mortalitate 13%, somnolent: 28%, soporos 44%, comatos: 72%
  - vârsta: < 40 de ani: mortalitate 7-17%, 40-59 ani: 22-27%, > 60 de ani: 36- 49%
  - mărimea anevrismului: < 12 mm: mortalitate 25%, 12-24 mm: 29%, > 24 mm: 41%

2.1.4.4. *Hemoragia subarachnoidiană neanevrismală*

Definiţie: Hemoragie subarahnoidiană fără dovada unei surse de hemoragie la o angiografie selectivă completă

Epidemiologie: Incidenţă: 10-20% din hemoragiile subarahnoidiene

Localizare: v.a. prepontin, interpeduncular: probabil hemoragie venoasă; apariția vasospasmelor pledează pentru o etiologie anevrismală
Terapie: simptomatică, mobilizare precoce
Prognostic

- **riscul unei hemoragii recidivante** [350] cca 1%/an,
- **outcome clinic:** 80% capabil de muncă

2.1.4.5. *Spasme*
Incidență: la 10-40% din hemoragiile subarachnoidiene; debut după > 3 zile, maxim după 8-11 zile, durata frecventă 21-28 de zile, până la 40 de zile
Patologie: tumefacția edematoasă a intimei, necroze ale mediei, proliferare secundară endotelială
Factori predispozanți

- **cantitatea de sânge constatată inițial la examenul CT** se corelează cu gravitatea spasmelor
- **la pacienții în vârstă cu arteriopatii** cu spasme apar perturbații ischemice (posibilitate limitată de compensare prin dilatarea vaselor periferice)
- hiponatremie și hipovolemie [293,871]
- terapie cu antihipertensive [872] și antifibrinolitice [832]

Tablou clinic: deficite neurologice tardive (*delayed neurogical deficits*, DND) cu perturbarea stării de conștiență, deficite focale, agitație; stări subfebrile; maximum în a doua-a treia săptămână
Diagnostic suplimentar

- **sonografie Doppler transcraniană**
  - ➢ calcularea frecvențelor Doppler medii în timp: $f_{(syst)}$= maxim sistolic, $f_{(diast)}$ = minim final diastolic al frecvențelor Doppler
    - o la frecvența cardiacă 60-80/minut: $[2 \times f_{(diast)}+f_{(syst)}]/3$
    - o la frecvența cardiacă 100-110/minut: $[f_{(diast)}+f_{(syst)}]/2$
  - ➢ evaluare: ținând seama de frecvențele Doppler extra- și intracraniene
    - o vârsta > 50 de ani: > 2 kHz: subcritic, > 3 kHz: critic
    - o vârsta < 40 de ani: > 3 kHz: subcritic, > 4 kHz: critic

Supraveghere

- **control Doppler**: a 4-a, a 7-a, a 10-a, a 14-a, a 17-a, a 23-a zi după hemoragia subarahnoidiană, la pacienți cu risc crescut (stadiul 3-5 după Hunt și Hess) zilnic
- **presiunea arterială** trebuie să fie normală sau ușor mai crescută

Terapie

- **hemoragie subarahnoidiană fără spasme**: terapia nu este imperioasă
- **spasme stabile subcritice**: repaus la pat (→ evitarea scăderilor de tensiune condiționate de ortostațiune) și nimodipin (Nimotop) (→ p. 391) 4 x 60 mg p.o.
  - ➢ supraveghere: inițial controlul TA la 15 minute; la o scădere semnificativă a tensiunii (>20 mm Hg) sub terapie cu nimodipin se reduce doza sau se întrerupe și aport volemic
  - ➢ contraindicații pentru nimodipin: edem cerebral, presiune intracraniană crescută, afecțiuni hepatice grave
- **spasme progresive sau abia în ziua a 4-a, spasme subcritice sau spasme critice la o stare clinică stabilă**: nimodipin parenteral în perfuzie cu 5ml/oră inițial, la o tensiune suficientă (mai mare sau egală cu 190/110 mm Hg): 10 ml/oră, supraveghere, vezi mai sus
- **spasme critice la o evoluție clinică progresivă**: terapie tip triplu-H (hipertensiune, hipervolemie, hemodiluție) în condiții intensive:
  - ➢ hipertensiune: dopamină 100-1500 µg/minut (atenție tahicardie) sau arterenol 0,6-0,8 mg/oră ; scop final: tensiune sistolică 160-200 mm Hg
  - ➢ hipervolemie și hemodiluție: albumină umană 5% 3 x 250 ml/zi sau hydroxyethilstarke (HAES) 6% 1000 ml/zi; valori optime: presiune venoasă centrală – PVC 6-10 mm Hg sau presiune pulmonară Wedge – 12-15 mm Hg
  - ➢ *riscuri*: edem pulmonar, decompensare cardiacă, transformare hemoragică a infarctelor, creșterea edemului cerebral
  - ➢ *contraindicații*: edem cerebral, infarct demarcat, edem pulmonar, *adult respiratory distress Syndrom* (ARDS), insuficiență renală
  - ➢ ATENȚIE : hiperventilație (la respirație artificială) → înrăutățirea perfuziei
- **angioplastie transluminală**: momentan încă experimentată

Prognostic: la 10-15% sechele sau deces

Hemoragii intracraniene traumatice

→ hematom epidural p. 238 → hematom subdural acut p. 238 → hematom subdural cronic p. 239

2.2. Etiologia infarctelor cerebrale
Boli vasculare şi tulburări de coagulare

A. Hetzel, A. Hufschmidt şi U. Berninger (versiune medicală de C.D. Popescu)

2.2.1. Embolii cardiace

2.2.1.1. *Generalităţi*

Etiologie/sursa emboliilor

- **embolie paradoxală** în cazul unui defect de sept auricular, foramen ovale deschis, foramen cu supapă deschisă asociat cu o tromboză profundă a membrelor inferioare şi pelvină sau hipercoagulabilitate
- **auriculul stâng**: fibrilaţie auriculară, mixom auricular, anevrism de sept auricular
- **valvă mitrală**: mai ales în cazul endocarditelor (reumatică, trombotică, bacteriană, vezi mai jos); proteze valvulare, prolaps de valvă mitrală (mixomatos), sindromul anticorpilor antifosfolipidici
- **ventriculul stâng**: în afecţiuni cardiace coronariene, infarct miocardic acut, anevrism ventricular, akinezie ventriculară, cardiomiopatie dilatativă, tumori intraventriculare
- **valva aortică**: ca la valva mitrală
- operaţii cardiace, angiografii coronariene

Tabloul clinic: adesea infarct teritorial cu deficit preponderent de tip cortical

Profilaxie

- **profilaxie primară** în fibrilaţie cu auricul dilatat anticoagulare (→marcumar) p. 393
- **profilaxie secundară**: i.d.R anticoagulante (→ p. 391)

2.2.1.2. *Endocardită bacteriană subacută*

Etiologie

- **agent patogen**: stafilococi, bacterii gram-negative

Factori predispozanţi: disfuncţii valvulare, dializă, imunosupresive, abuz de droguri i.v., extracţii dentare, amigdalectomie

Examinare: zgomote cardiace, erupţii (peteşii), splenomegalie

Tablou clinic

- **simptome generale**: febră, transpiraţie nocturnă, deficit de forţă, dispnee, pierdere în greutate, inapetenţă
- **evenimente cerebrovasculare** prin embolii, ruptura anevrismelor micotice (foarte rar)
- complicaţii inflamatorii: encefalită de focar septic-embolică

Diagnostic suplimentar

- **ecocardiografie**: transtoracală 60-80%, transesofagiană 90-95%
- **hemocultură** la interval de 6-8 ore; pot fi făcute până la 10 hemoculturi

Diagnostic: stare septică subacută, embolii recidivante şi examenul cardiac

Terapie

- **antibiotice** (totdeauna terapie combinată) în funcţie de agenţii patogeni, durata 4-8 săptămâni
- **chirurgicală** în cazul infecţiilor necontrolabile sau al emboliilor recidivante

2.2.2. Macroangiopatii

2.2.2.1. *Ateroscleroză*

Generalităţi

- **vârsta**: plăcile aterosclerotice se formează la bărbaţi începând din al treilea deceniu de viaţă, la femei în general după menopauză
- **factori de risc**: vârstă, predispoziţie genetică M>F, rasă, hiperhomocisteinemie
- **factori de risc influenţabili**: hipertensiune, fumat, hiperlipidemie, diabet zaharat
- **patologie**: evoluţie spre ateromatoză stenozantă cu infiltrate lipidice, modificări fibroase, hemoragii ale plăcilor şi ulceraţii → depozite de trombocite, fibrină şi trombină pe suprafaţa plăcilor → stenozare progresivă

Localizare: cu predilecţie pe artera aortă, precum şi pe arterele mari şi mijlocii cu destinaţie cerebrală

Tablou clinic: (cauză principală pentru embolii arterio-arteriale) → infarct teritorial

Terapie

- în stenoze simptomatice majore (> 80%) sau de la caz la caz asimptomatice ale arterei carotide interne: dezobstrucție operatorie (p. 396), pentru stabilirea indicațiilor vezi și → p. 43 fig. 6 și 7

Profilaxie

- **controlul factorilor de risc**
- **medicamente antiagregante trombocitare** (→ p. 394)

2.2.2.2. *Disecția de arteră carotidă*

Etiologie: 2/3 spontan, displazie fibromusculară, traumatisme (adesea nesemnificative, există interval liber)
Patologie: hematoame de perete diseminate cu sau fără îngustarea lumenului
Localizare: distal, pe artera carotidă internă, adesea pe distanțe mari
Tablou clinic: dureri unilaterale (cervicale – carotidodinie, sindrom cefalalgic), sindrom Horner (→ p. 307), deficite ale nervilor cranieni inferiori, ischemie retiniană și cerebrală
Diagnostic suplimentar

- **ultrasonografie**
- **angiografie** (evidențierea în primele zile este mai sigură)
  - ➢ dacă nu există deficite neurologice: imediat
  - ➢ dacă există deficite: după 4 zile
- **IRM**: după 3 zile dovada directă a hematomului mural este făcută prin semnalul methemoglobinei (hiperintense în imaginile T1 și T2)

Terapie

- **heparină** (→ p. 392) în faza acută și postacută
  - ➢ dacă nu mai există dovada nici unei stenoze: aspirină pentru 1 an (→ p. 395)
  - ➢ la o reducere semnificativă a lumenului prin hematomul intramural: anticoagulare (→ p. 391) pentru minim 1 an
- **intervenție chirurgicală** în prezența unui pseudoanevrism (definiție: aspect diverticular cu detașarea intimei sub acțiunea sângelui asociată cu afectarea și a altor tunici) există pericol de embolie

2.2.2.3. *Disecția arterei vertebrale*

Factori predispozanți: mai frecvent la femei supraponderale în vârstă de 20-40 de ani, traumatisme craniene și cervicale, manevre vertebrale, displazie fibromusculară
Boli asociate: migrenă, sindrom cervical
Patologie: hematom mural diseminat cu sau fără îngustarea lumenului
Localizare
Trecerea de la segmentele arteriale fixe la cele mobile

- înainte de intrarea în foramen transversal C6 (C5)
- la nivelul masei laterale a atlasului după ieșirea din foramen transversal
- la pasajul prin dura mater

Tablou clinic

- **dureri unilaterale cervicale** cu iradiere în braț și zona occipito-cervicală (C2-C3)
- **simptome ischemice**: inițial sindrom Wallenberg
- **leziuni radiculare (C4), C5, C6, (C7)**, eventual deficite pur motorii [313]

Diagnostic suplimentar: sonografie duplex cu codare în culori, angiografie IRM, RM și convențională
Terapie ca la disecția carotidiană, în caz de dubii anticoagulare (→ p. 391)

2.2.2.4. *Disecția aortei*

Factori predispozanți: ateroscleroză, traumatisme prin decelerație, iatrogen (angiografie), lues, sindrom Marfan, sindrom Ehlers-Danlos
Tipuri

- **stanford A**: aorta ascendentă
- **stanford B**: aorta distală cu artera subclaviculară stângă

Diagnostic suplimentar: sonografie (insuficientă pentru decizie), CT, IRM
Terapie

- **tip A**: operație
- **tip B**: scăderea tensiunii arteriale sistolice la < 140 mm Hg sistolic

Prognostic

- **mortalitate în prima lună**

- fără terapie: tip A 60%, tip B 40%
- cu terapie: tip A (cu operaţie) 10-20%, tip B (la terapie conservativă) 10%

2.2.2.5. *Displazie fibromusculară*

Boli asociate: hipertensiune arterială (50%), migrenă, anevrisme (prin hematoame murale diseminate)
Patologie: displazii multifocale ale pereţilor vasculari
Localizare: carotidian distal şi distal de bifurcaţia arterei vertebrale cu maximum de frecvenţă la nivelul vertebrelor C1 şi C2, rareori arterele cerebrale bazale şi arterele renale
Tablou clinic: simptome caracteristice asociate diagnosticului de disecţie: cefalee, migrene (1/3), ischemii cerebrale (50%), pierderea auzului sau hipoacuzie (10-20%), sindrom Horner (10-20%)
Terapie

- **acută**: ca la disecţie
- **cronică**: medicamente antiagregante trombocitare (→ p. 394), dacă nu există o stenoză cu implicaţii hemodinamice importante

2.2.2.6. *Boala Moya-Moya*

Etiologie: neclară
Epidemiologie: în Europa este cauza a 1-2% din ischemiile copilului şi adolescentului
Patologie

- **macroangiopatie** interesând artera carotidă internă distală ACA şi ACM cu stenozări progresive
- **formarea secundară de circulaţie colaterală prin artere de calibru mic dilatate**, în primul rând interesând arterele de la baza creierului (diagnostic diferenţial: malformaţie vasculară cu hipoplazia arterei carotide interne şi reţea mirabilă congenitală)
- **histologic**: intimă îngroşată, adventice medie şi limitanta elastica internă normală; fără inflamaţie

Tipuri

- **juvenil**: progresie rapidă cu incidenţă mare pentru ischemii cerebrale şi hemoragii subarahnoidiene (macroanevrisme), hemoragii parenchimatoase (microanevrisme)
- **adult**: progresie lentă, prognostic asemănător unui proces vascular arteriosclerotic

Diagnostic suplimentar

- **doppler**: curgere încetinită pe carotida internă distal, în TCD multiple colaterale, curgere poststenotică
- **angiografie**: stenoze distale şi obstrucţii ale arterei carotide interne şi ale ramurilor principale (artera cerebrală mijlocie, cerebrală anterioară, comunicanta posterioară proximală); colateralizarea fină se întâlneşte la arterele bazei creierului, uneori microanevrisme; prezintă colaterale şi arterele ganglionilor cenuşii

Diagnostic diferenţial: "pseudo-Moya-Moya" (Moya-Moya atipic): ateroscleroză manifestă a arterelor cerebrale bazale cu imagini angiografice sugerând boala Moya-Moya, având uneori localizare atipică
Terapie

- **Moya-Moya incipientă** fără imagini angiografice de micro- şi macroanevrisme
- anticoagulare (marcumarizare)
- **în boala Moya-Moya manifestă** AAT (→ p. 394) (fără anticoagulare [marcumar] din cauza riscului hemoragiilor intraparenchimatoase repetate şi subarahnoidiene)
- în cazul progresivităţii rapide sau ischemii recidivante, bypass extra-intracranian

2.2.3. Malformaţii vasculare

Clasificare

- **angiom arteriovenos** (angioma arteriovenosum aneurysmaticum, AV-angiom)
- **angiom cavernos** (angioma carvernosum, cavernom)
- **angiom capilar** (angioma capillare ectaticum, telangiectasie cerebrală)
- **angiom venos** (developmental venous anomaly (DVA), anomalie venoasă)
- **malformaţie arteriovenoasă durală** (fistula durei mater)
- **sindrom Sturge-Weber**: vezi mai jos → facomatoze p. 197 (angiom capilar şi venos calcificat, angiomatoza cerebrofacială)

2.2.3.1. *Angiom arteriovenos (angiom AV)*

Boli asociate: anevrisme
Patologie

- **macroscopic**: ghem vascular care conţine artere şi vene dilatate
- **microscopic**: vase primitive, microhemoragii, gliază, celulele musculare netede infiltrate, calcificări

Clasificare (Spetzler şi Martin [766])

- **grad** = suma punctajului de risc (1-5)
- **punctaj de risc**:
  - mărime < 3 cm = 1 punct, 3-6 cm = 2 puncte, > 6 cm = 3 puncte
  - importanţa funcţională a regiunii cerebrale învecinate (au importanţă funcţională: regiunea pre şi postcentrală, centrii vorbirii, cortexul vizual, hipotalamusul, talamusul, capsula interna, trunchiul cerebral, pedunculii cerebeloşi): funcţie mai puţin importantă = 0 puncte, funcţie importantă = 1 punct
  - reflux venos: vene superficiale = 0 puncte, vene profunde = 1 punct

Tablou clinic la debut

- **hemoragii** (60%):
  - *localizare*: parenchimatoasă 2/3, subarahnoidiană < 1/3, ventriculară < 10%
  - *risc hemoragic*:
    - 2-4%/an, mortalitate 1%/an [583]
    - risc mărit de hemoragie după depăşirea primului episod: de la nesemnificativ [583] până la 6% [255] respectiv 18% în primul an [218]
    - *mortalitate*: 13-30%, fără deosebire între prima hemoragie şi cea recidivată
    - *factori de risc pentru hemoragie*: vârsta (maximum a treia decadă), sarcina (trimestrul 1 şi 2)
- **ischemie** prin efect de furt (Steal)
- crize epileptice (20-30%), deficite focale, sindroame cefalalgice, decompensări cardiace în cazul volumelor importante care traversează şunturile

Diagnostic suplimentar: Doppler, IRM, angiografie

Terapie

- **chirurgicală**
  - MAV mici (< 30 mm): 94-99% eliminare completă, 4-5% deficit neurologic nou (2% deficite grave), mortalitate 0% [729, 755,789]
  - MAV mai mari (> 30mm): morbiditate 15-20%, mortalitate 0,5-13%
- **embolizare**: succesul suprimării MAV este dependent de mărimea şi poziţia faţă de scoarţa cerebrală, în total 10-80%; risc: hemoragii 2-14%, deficite focale 3-16%, mortalitate 0-6%
- **iradiere stereotaxică într-un timp**: numai angioame până la 30 mm diametru; după 2 ani rata obliteraţiei la < 4 cm^3 94%, 4-25 cm^3 75%, > 25 cm^3 39% [777]; risc: necroze de iradiere 2,3% [777], în faza latentă până la obliterare (2 ani); fără risc hemoragic crescut faţă de procesul spontan [214];
- **indicaţie specifică**: se aplică conceptul de terapie adecvată cazului, rezultă cazuri individuale, orientarea în funcţie de particularităţile localizării şi terapia uzuală [729]:
  - *grad Spetzler 1-3*: dacă neurochirurgical nu se poate interveni: embolizare sau iradiere stereotaxică
  - *grad Spetzler 4-5*: intervenţie numai dacă are loc hemoragia (eventual preembolizare) sau simptomatologia devine progresivă; de la caz la caz, embolizare (scăderea scorului Spetzler) şi ulterior intervenţie chirurgicală sau iradiere

2.2.3.2. *Cavernom (hemangiom cavernos)*

Epidemiologie: cca 15% din malformaţiile vasculare cerebrale; prevalenţa în studiile de IRM 0,47%, în studii prin autopsie 0,02-0,13%

Patologie

- **localizare**: 77-90% supratentorial (cu precădere substanţă albă, aproape de zona corticală, respectiv peretele ventricular), 10-23% infratentorial
- **histologie**: aglomerări de spaţii vasculare dilatate sub formă de ciorchine, fără musculatură netedă, fără ţesut nervos sau ţesut glial între vase, în jur depuneri de hemosiderină

Tablou clinic: crize epileptice, sindroame cefalalgice, deficite focale

Diagnostic suplimentar

- **CT**: aglomerări circulare hipodense neomogene, parţial calcificate; fără edem perifocal; folosirea substanţei de contrast nu are relevanţă
- **IRM**: în imaginile T2 – aglomerări de hipersemnal cu limită de hiposemnal (hemosiderină)
- **angiografie**: nici o coloraţie

Diagnostic: IRM şi (excluzând MAV şi mai ales angiomul arteriovenos de alt tip) angiografie

Clasificare (Spetzler şi Martin [766])

- **grad** = suma punctajului de risc (1-5)
- **punctaj de risc**:
  - mărime < 3 cm = 1 punct, 3-6 cm = 2 puncte, > 6 cm = 3 puncte
  - importanţa funcţională a regiunii cerebrale învecinate (au importanţă funcţională: regiunea pre şi postcentrală, centrii vorbirii, cortexul vizual, hipotalamusul, talamusul, capsula interna, trunchiul cerebral, pedunculii cerebeloşi): funcţie mai puţin importantă = 0 puncte, funcţie importantă = 1 punct
  - reflux venos: vene superficiale = 0 puncte, vene profunde = 1 punct

Tablou clinic la debut

- **hemoragii** (60%):
  - *localizare*: parenchimatoasă 2/3, subarahnoidiană < 1/3, ventriculară < 10%
  - *risc hemoragic*:
    - 2-4%/an, mortalitate 1%/an [583]
    - risc mărit de hemoragie după depăşirea primului episod: de la nesemnificativ [583] până la 6% [255] respectiv 18% în primul an [218]
    - *mortalitate*: 13-30%, fără deosebire între prima hemoragie şi cea recidivată
    - *factori de risc pentru hemoragie*: vârsta (maximum a treia decadă), sarcina (trimestrul 1 şi 2)
- **ischemie** prin efect de furt (Steal)
- crize epileptice (20-30%), deficite focale, sindroame cefalalgice, decompensări cardiace în cazul volumelor importante care traversează şunturile

Diagnostic suplimentar: Doppler, IRM, angiografie

Terapie

- **chirurgicală**
  - MAV mici (< 30 mm): 94-99% eliminare completă, 4-5% deficit neurologic nou (2% deficite grave), mortalitate 0% [729, 755,789]
  - MAV mai mari (> 30mm): morbiditate 15-20%, mortalitate 0,5-13%
- **embolizare**: succesul suprimării MAV este dependent de mărimea şi poziţia faţă de scoarţa cerebrală, în total 10-80%; risc: hemoragii 2-14%, deficite focale 3-16%, mortalitate 0-6%
- **iradiere stereotaxică într-un timp**: numai angioame până la 30 mm diametru; după 2 ani rata obliteraţiei la < 4 cm^3 94%, 4-25 cm^3 75%, > 25 cm^3 39% [777]; risc: necroze de iradiere 2,3% [777], în faza latentă până la obliterare (2 ani); fără risc hemoragic crescut faţă de procesul spontan [214];
- **indicaţie specifică**: se aplică conceptul de terapie adecvată cazului, rezultă cazuri individuale, orientarea în funcţie de particularităţile localizării şi terapia uzuală [729]:
  - *grad Spetzler 1-3*: dacă neurochirurgical nu se poate interveni: embolizare sau iradiere stereotaxică
  - *grad Spetzler 4-5*: intervenţie numai dacă are loc hemoragia (eventual preembolizare) sau simptomatologia devine progresivă; de la caz la caz, embolizare (scăderea scorului Spetzler) şi ulterior intervenţie chirurgicală sau iradiere

2.2.3.2. *Cavernom (hemangiom cavernos)*

Epidemiologie: cca 15% din malformaţiile vasculare cerebrale; prevalenţa în studiile de IRM 0,47%, în studii prin autopsie 0,02-0,13%

Patologie

- **localizare**: 77-90% supratentorial (cu precădere substanţă albă, aproape de zona corticală, respectiv peretele ventricular), 10-23% infratentorial
- **histologie**: aglomerări de spaţii vasculare dilatate sub formă de ciorchine, fără musculatură netedă, fără ţesut nervos sau ţesut glial între vase, în jur depuneri de hemosiderină

Tablou clinic: crize epileptice, sindroame cefalalgice, deficite focale

Diagnostic suplimentar

- **CT**: aglomerări circulare hipodense neomogene, parţial calcificate; fără edem perifocal; folosirea substanţei de contrast nu are relevanţă
- **IRM**: în imaginile T2 – aglomerări de hipersemnal cu limită de hiposemnal (hemosiderină)
- **angiografie**: nici o coloraţie

Diagnostic: IRM şi (excluzând MAV şi mai ales angiomul arteriovenos de alt tip) angiografie

Terapie: intervenţie chirurgicală a cavernoamelor cu accesibilitate bună după hemoragie şi în cazul crizelor epileptice; localizarea estimează riscul operator şi evoluţia spontană favorabilă
Prognostic

- **risc hemoragic** 0,1% [149] - 0,7% [685] hemoragii intraparenchimatoase pe leziune şi an, după un episod hemoragic prealabil 4,5%/an [401]
  - predispoziţie pentru hemoragii: F>>M, sarcină (cu precădere în trimestrul 1)
- **risc pentru dezvoltarea unei epilepsii**: cavernoame singulare 1,34%/pacienţi/an, cavernoame multiple 2,48%/pacienţi/an; după terapie chirurgicală frecvenţa recidivelor scade la 50% din pacienţi

2.2.3.3. *Angiom capilar (telangiectazie capilară)*
Microangioame, cu precădere asimptomatice (descoperite la autopsie), eventual hemoragii în substanţa albă; în CT/IRM parţial evidenţiabile cu densitate punctiformă/creştere de semnal; nu au indicaţie operatorie
2.2.3.4. *Angiom venos*
Epidemiologie: malformaţia vasculară intracraniană cea mai frecventă (cca 63% dintre malformaţii)
Patologie

- **localizare**: substanţa albă fronto-parietală, cerebel, trunchi cerebral
- **histologie**: vene cu pereţi subţiri fără componentă musculară, îngroşare parţială fibroasă şi hialinoză a pereţilor vasculari; între vase, parenchim cerebral normal

Tablou clinic: [227] sindroame cefalalgice (4%), crize epileptice (5%), deficite focale (8%); 2/3 asimptomatic
Diagnostic suplimentar

- **CT respectiv IRM** cu substanţă de contrast: prezenţa venelor drenate dilatate
- **angiografie**: faza arterială şi capilară neconcludente; în faza venoasă apare aspectul de "cap de meduză" cu vase radiale, care se varsă într-o venă colectoare

Diagnostic: angiografic: fără pedicul arterial de alimentare, evidenţierea complexului venos malformativ în timpii venoşi
Terapie: chirurgicală indicată numai în hemoragii, protejarea venei de drenaj (pericol de hemoragii de stază)
Evoluţie: risc hemoragic 0,22%/an [227]; există un risc hemoragic crescut în sarcină
2.2.3.5. *Malformaţie arteriovenoasă durală (fistula durală, fistulă AV)*
Sinonim: malformaţie AV durală, MAVD
Etiologie: neclară; posibilă corelaţie cu tromboze venoase prin traumatisme, infecţii, angioame, intervenţii chirurgicale
Boli asociate: anevrisme, procese vasculare de perete, angioame, hipertensiune, sarcină
Fiziopatologie: microfistulele existente se măresc prin presiune arterială sau venoasă crescută
Tipuri

- **I**: drenaj într-un sinus sau o venă meningeală
- **II**: drenajul în sinus cu reflux în vene cerebrale
- **III**: drenajul direct în vene cerebrale
- **IV**: cu vene varicoase supra- sau infratentoriale

Tablou clinic în funcţie de localizare [437]

- **regiunea craniană anterioară** hemoragii (intracerebrale > subarahnoidiene)
- **sinus cavernos** (fistulă carotido-cavernoasă); exoftalmie, deficite ale nervilor cranieni (III-VI), congestie conjunctivală (59%), tulburări de vedere, stază papilară, tinnitus pulsatil
- **tentorium**: hemoragii (subarahnoidiene > intracerebrale), ischemii
- **sinus transversal/sigmoidian** (fistulă a durei occipitale): tinnitus pulsatil, cefalee occipitală laterală, hemoragii, ischemii cerebrale, tulburarea vederii, rareori deficite de nervi cranieni
- **toate**: hidrocefalie prin perturbarea resorbţiei (prin presiunea venoasă crescută sau hemoragie subarahnoidiană mică recidivantă), foarte rar insuficienţă cardiacă

Examinare: suflu; în cazuri singulare este posibilă compresiunea vaselor de alimentare
Diagnostic suplimentar

- **sonografie Doppler extra- şi intracraniană**:

➢ *fistulă carotido-cavernoasă*: vene periorbitale arterializate, șunt AV alimentat de artera carotida internă/externă

➢ *fistulă durală occipitală*: artera carotidă externă-(artera occipitală > artera retroauriculară, artera temporală), șunt arterio-venos alimentat din artera vertebrală și/sau artera carotidă internă

- **CT-cranian fără și cu substanță de contrast**: excluderea unei leziuni preexistente de parenchim sau unei malformații vasculare cerebrale însoțitoare
- **angiografie cerebrală** pentru pediculi arteriali și tip de drenaj (sinus și/sau vene corticale)

Terapie

- **indicație** în funcție de patologie, progresivitate, volume de sânge circulante prin șunt, complicații și existența unor drenaje în venele corticale;

➢ *patologie redusă, volum șunt redus (artera occipitală 150% controlaterală)* și CT normal; controlul evoluției (vindecare spontană, progresivitate, absentă)

➢ *patologie semnificativă, evoluție progresivă, volume mari tranzitate prin șunturi sau complicații*: angiografie cerebrală de diagnostic pentru clasificarea drenajului venos (drenaj cortical) și terapie endovasculară

➢ *existența complicațiilor și drenajului în venele corticale* anunță o terapie endovasculară

- **terapie endovasculară**: embolizarea arterială; reembolizările sunt adesea necesare, ameliorare în 85-98%, recidive până la 9%
- **ocluzie sinusală (balon, coils-spiră) sau operație deschisă** în cazul insuccesului terapiei endovasculare (risc mai mare decât al terapiei endovasculare)
- **controale clinice regulate și Dopplersonografice** din cauza comportării imprevizibile

2.2.3.6. *Anevrismele cerebrale [718]*

Epidemiologie

- **prevalența** anevrismelor nerupte

➢ *întâmplător* (descoperiri la autopsie): 2-5%

➢ *în familii cu hemoragii subarahnoidiene anevrismale* la ≥ 2 membrii ai familiei: 10-20% purtători de anevrism [689,719]

➢ *în afecțiuni renale polichistice* cca 10% purtători de anevrism

- **noi dezvoltări anevrismale** se întâlnesc anual la cca 2% din pacienții cu ruptură de anevrism în antecedente; riscul hemoragic anual în această grupă este de cca 0,06%/an

Fiziopatologie

- rezistență diminuată a pereților determinată congenital (modificări de textură a musculaturii) → anevrism bazal sub formă de sac
- degenerare postnatală a limitantei elastice interne (proces arteriosclerotic, inflamator, embolic [de ex. embolii bacteriene din endocardită în vasa vasorum], traumatic) → cu precădere anevrisme fusiforme

Îmbolnăviri asociate: boală polichistică, neurofibromatoze tip I, displazii fibromusculare, sindrom Marfan, sindrom Ehlers-Danlos tip IV

Localizare: artera comunicantă anterioară (36%), artera cerebrală anterioară (10%), artera cerebrală mijlocie (13%), artera carotidă internă (33%), artera vertebrală (1-3%), artera bazilară (4%)

- **anevrisme multiple** la > 20% dintre pacienții cu hemoragie subarahnoidiană [694]

Risc hemoragic

- **la anevrisme nerupte**: 1-2%/an (mortalitate 0,6-1,5%/an) [304,866,879]
- **corelație cu mărimea anevrismului** [366]; la manifestarea prin efect de masă 6%/an; risc hemoragic la diametru < 10 mm discutabil
- **alți factori de risc**: fumat (3-10 ori risc mai mare), hipertensiune arterială, consum etanolic în exces

Tablou clinic

- **hemoragie subarahnoidiană** (→ p. 55)

➢ tipuri mai rare de hemoragii: intraparenchimatoase (de ex. după anevrisme ale arterei cerebrale mijlocii), intraventricular, subdural

- **procese înlocuitoare de spațiu**; deficite de nervi cranieni (cu precădere N. optic și oculomotori), crize epileptice prin iritarea cortexului frontobazal sau temporal, nevralgie de trigemen, tulburări hipotalamice
- **simptome ischemice** prin tromboză spontană cu obstrucție concomitentă a vasului purtător de anevrism sau a vaselor perforante, respectiv prin mobilizarea trombilor intraanevrismali

Diagnostic

- **angiografie digitală cu substracţie** (metodă specifică)
- **CT (cu substanţă de contrast)**: evidenţierea anevrismelor mai mari
- **angiografie RM**: metoda poate evidenţia anevrismele de 2-3 mm diametru, metodă relativ nesigură până la anevrisme cu diametru de 5 mm
- **IRM**: în unele cazuri sunt vizibile (angiografic nu sunt vizibile) anevrismele trombozate
- **CT-angiografie**: sensibilitate limitată, asemănătoare cu RM

Screening

- **în familii cu hemoragii subarahnoidiene anevrismale** la ≥ 2 membri de familie, nu există un consens asupra metodei şi frecvenţei examinărilor
- **la afecţiuni renale polichistice**: angiografia are un risc mai mare, se impune examinarea cu metode neinvazive [116]

Terapie

- **anevrisme accesibile operator**: excludere prin clipare
- **anevrisme inoperabile**: embolizare prin spirală de platină; rata de excludere în funcţie de mărimea anevrismului (mic/mare/uriaş) 100/95/85%[97]
- **anevrisme atât operabile, cât şi embolizabile**: studii comparabile (ISAT) sunt în desfăşurare

2.2.3.7. *Boala Osler (telangiectazie hemoragică ereditară) [270]*

Genetică: transmitere autosomal dominant, genetic, heterogen (până acum s-a identificat locusul pe cromozomul 9q şi 12q)

Patologie: dilataţia venulelor postcapilare, legături cu arteriole dilatate (→ şunt arteriovenos); infiltrate celulare mononucleare în spaţiul perivascular

Criterii diagnostice [623]: două din următoarele caracteristici: hemoragii nazale recidivante, telangiectazie în afara mucoasei nazale, transmisie dominantă autosomală şi participare viscerală

Tablou clinic

- **epistaxis**, simptom iniţial frecvent, de la caz la caz hemoragie telangiectazică
- **telangiectazie tegumentară** mai ales a buzelor, limbii, boltei palatine, degetelor, feţei, conjunctivei, patului unghiei; rareori hemoragii
- **şunt arteriovenos pulmonar** (5-15%) cu precădere în lobii inferiori → dispnee, cianoză, policitemie
- **manifestări neurologice**:
  - ➢ *şunt arteriovenos pulmonar* → embolii paradoxale → ischemii tranzitorii sau accidente vasculare, abces cerebral
  - ➢ *malformaţii AV cerebrale sau spinale* → hemoragii intracerebrale şi subarahnoidiene, crize epileptice, cefalee cu caracteristici migrenoase
- **tractul gastrointestinal**: hemoragii gastrointestinale recidivante superioare şi inferioare, mai frecvent în a 5-a şi a 6-a decadă, rareori boli hepatice (angioame multiple, ciroză)

Diagnostic suplimentar

- **manifestări pulmonare**: analiza gazelor sangvine, radiografie toracică, examinare CT toracică; angiografie legată de planul terapeutic

Terapie/profilaxie

- **manifestări pulmonare**: embolizare sau ligatura arterelor de alimentare, rezecţie parţială
  - ➢ *profilaxie cu antibiotice* înaintea operaţiilor (chiar şi în sfera stomatologică) la pacientii cu şunt arteriovenos pulmonar
- **manifestări neurologice**: profilaxie prin excluderea şuntului arteriovenos pulmonar respectiv angioame arteriovenoase cerebrale

2.2.4. Microangiopatii

Microangiopatie lipohialinotică şi hipertensivă → infarctizări lacunare p. 46

2.2.4.1. *Angiopatie amiloidotică cerebrală (AAC)*

Sinonim: angiopatie congofilă

Generalităţi: AAC cauza frecventă a hematoamelor lobare la vârste peste 60 de ani, 30% dezvoltă o demenţă

Patologie: depuneri de amiloid în vasele leptomeningeale şi arteriolele perforante; înlocuind musculatura netedă, distrugerea limitantei elastice interne şi externe, infiltrate transmurale şi perivasculare, pseudoanevrisme, neasociate cu amiloidoza sistemică

Fiziopatologie

- **îngustarea lumenului** → hipoperfuzie → leucoencefalopatie
- **necroză murală/formare de anevrisme** → hemoragii (→ p. 53)

Boli asociate

- **boala Alzheimer** (→ p. 152) – amiloidul pereţilor vasculari este identic cu amiloidul fibrilelor Alzheimer, anatomo-patologic în cazul a 50% din pacienţii cu AAC
- **dementia pugilistica** (demenţa boxerilor)
- **vasculită cerebrală** (p. 67)

Tablou clinic: manifestare clinică evocând ischemii recidivante mai frecvent de tip lacunar, respectiv sub forma de hemoragii cu precădere în substanţa albă subcorticală

Diagnostic suplimentar: modificări ale substanţei albe (hipodensitate CT, în IRM [fig. T2] hiperintens), eventual cu multiple lacune

Terapie necunoscută

2.2.4.2. *Sindrom CADASIL*

Generalităţi: CADASIL = *Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*: angiopatie nearteriosclerotică şi neamiloidă fără legătură cu hipertensiunea.

Epidemiologie: prevalenţa purtătorului de genă 1:160000 transmisă autosomal dominant (cromosom 19p13); penetranţă totală a modificărilor IRM până la vârsta de 40 de ani, a simptomelor clinice la bărbaţi până la 61 de ani, la femei până la 66 ani (cromozom 19q12); penetrare 50% la vârsta de 30 de ani, 100% la 60 de ani.

Patologie: angiopatie generalizată neaterosclerotică necongofilă, interesând arterele medulare lungi perforante cu degenerare granulară a tunicii mijlocii, confirmată ultrastructural prin prezenţa materialului osmofil electrono-dens caracteristic (*Granular Electron-dense osmofilic Material*, GEM) prezent în celulele netede ale muşchilor vaselor (granule osmofile anormale în peretele vascular; pe lângă sistemul nervos central sunt afectaţi şi muşchi, nervi, piele, aortă etc.)

Tablou clinic

- ischemii subcorticale repetate (AIT, DNIR, AVC), cefalee migrenoasă (cu şi fără aură, migrene hemiplegice), deficite cognitive, tulburări ale mersului, tulburări de evacuare vezicale, tulburări psihice (stări depresive, inadaptabilitate), crize epileptice – la vârste peste 40 de ani paralizia pseudobulbară, tetrapareza spastică şi demenţă (subcorticală) (p. 15)

Diagnostic suplimentar

- **IRM**: sunt prezente hiperintensităţi difuze, parţial confluente în substanţa albă în imaginile T2 (leucoenencefalopatie şi infarcte subcorticale circumscrise (în ganglionii bazali, capsula interna, trunchiul cerebral), hiperintensităţi circumscrise mici T2 subcortical şi în ganglionii bazali, modificări superficiale în substanţa albă (lacune şi leucoencefalopatie)
- **biopsia pielii** [174] (dovadă ultrastructurală a GEM, vezi patologie): diagnostic de precizie, posibile descoperiri fals negative
- **diagnostic genetic**: mutaţii punctiforme pe gena responsabilă Notch 3
  - ➢ ATENŢIE: rată înaltă de complicaţii ale angiografiei!

Diagnostic: tablou clinic: IRM+biopsie pozitivă a pielii sau diagnostic genetic, fie biopsie a pielii, test genetic

Diagnostic diferenţial

- **boala Binswanger**: factorii de risc vascular pot fi dovediţi; în imagini de asemenea infarctizări subcorticale şi modificări ale substanţei albe
- ***Hereditary Endotheliopathy with Retinopathy, Nephropaty and Stroke*** **(HERNS)** [356]: (endoteliopatia ereditară cu retinopatie, nefropatie şi accidente vasculare) arteriopatie transmisă autosomal-dominant cu modificări generalizate (creier, rinichi, apendice, piele) ale membranelor bazale; clinic şi iniţial tulburări ale vederii (edeme maculare, telangiectazii microangiopatice perifoveale), proteinurie/hematurie, în a 3-a şi a 4-a decadă a vieţii cefalee migrenoase, tulburări psihice, infarctizări subcorticale

Terapie

- nu se cunoaşte nici o terapie cauzală
- **rezultate vasculare**: încercare cu aspirină, controlul altor factori de risc vascular (dacă există)
- **migrene**: nu se foloseşte sumatripan, mai degrabă profilaxie cu β-blocante

Evoluţie: vârsta medie de deces 61 de ani

2.2.5. Vasculite

2.2.5.1. *Generalităţi*

Definiţie: grupe heterogene de sindroame clinice caracterizate printr-o inflamare a pereţilor vasculari ale unuia sau ale mai multor organe cu o capacitate de pătrundere redusă a sângelui şi uneori distrucţie vasculară ireversibilă

Etiologie/Patogeneză: neclare; sunt incluse diferite mecanisme: formarea imunocomplexelor (de ex. crioglobulinemie, purpura Henoch-Schönlein); formarea de anticorpi (de ex. c-ANCA în boala Wegener); activarea celulelor endoteliului, expresie mutiplicată a intervenţiei moleculelor de adeziune; influenţa hormonilor sexuali· (vasculită Takayasu, lupus eritematos sistemic); noxe vasculare cu acţiune directă

Clasificarea

- **histopatologie**: rezultatele biopsiilor dau în locul modificărilor histopatologice indicaţii asupra tipului de vasculită, dar nu sunt niciodată patognomonice
- **diagnostic de laborator** neglijabil, cu câteva mici excepţii (de ex. c-ANCA în boala Wegener); de asemenea nespecific
- de aici încercările ultimilor ani, pe baza criteriilor clinice, a rezultatelor de laborator şi a modificărilor histopatologice, de a dezvolta sisteme de clasificare, ca de ex. cel al "American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Vasculitis" [215]
- **clasificare după mărime/tip de vase afectate** (modificat din Klippel, 1994):

Tip	Aorta-ramuri	Artere mari/ mijlocii	Artere musculare mijlocii	Artere musculare mici	Venule, arteriole
Vasculită Takayasu	+				
Arterită cu celule gigante	+	+			
Panarterită nodoasă (PAN)		+	+	+	
Vasculită Churg-Strauss			+	+	+
Vasculită primară a SNC (PACNS)			+	+	
Granulomatoza Wegener			+	+	+
Vasculita din colagenoze				+	+
Vasculita leucocitară inclusiv purpura Henoch-Schönlein şi vasculitele de hipersensibilitate				+	+

- **alte vasculite şi boli cu vasculită de acompaniere**: crioglobulinemie, vasculită Kawasaki, granulomatoză limfoidă (astăzi se numeşte limfomul cu celule T), sindrom Cogan, boala Behçet, purpura trombotică-trombocitopenică, sarcoidoză, trombangeita obliterantă, vasculite cauzate de infecţii, neoplazii şi iradieri
- **diagnostic diferenţial** (boli care pot avea asemănări cu vasculita): endocardită bacteriană, mixom auricular, emboli de colesterol (atenţie: angiografia poate conduce la excluderea emboliilor), arteriopatiile hipertensive, medicaţia vasoconstrictivă (de ex. ergotismul), sindromul Sneddon

Tablou clinic

- **simptome generale**: stare febrilă (de regulă peste 40°C), parţial tablou clinic grav, scădere în greutate, mialgii, artralgii; infecţii
- *semnele insuficienţei vasculare* (de ex. sindrom de crosă aortică în vasculita Takayasu) sau insuficienţa organelor (de ex. insuficienţă renală prin glomerulonefrite)

Diagnostic suplimentar

- **laborator de rutină**: parametrii crescuţi care indică inflamaţie, anemie, trombocitoză sau trombocitopenie; valorile funcţiei renale şi examenul de urină indică participarea rinichiului, CK
- **hemoculturi**: excluderea unei infecţii bacteriene în cazul stărilor febrile
- **serologie**: ANA (= anticorpi antinucleari) şi subgrupe, factori reumatici, ca şi p-ANCA (anticorpi anticitoplasma neutrofilelor), anticorpi antifosfolipidici, factori complementari (C3, C3d, C4, CH50), crioglobuline, electroforeza proteinelor serice şi imunelectroforeză, serologie specifică afecţiunilor hepatice

- radiografie toracică (pneumopatie interstițială, infiltrate, colecții pleurale), EKG (tulburări de ritm, tulburări de repolarizare), de la caz la caz ecocardiogramă transesofagiană (vegetații valvulare)
- **angiografie** în cazul afectării arterelor mari și mijlocii din SNC și manifestări gastro-intestinale cu suspiciuni de rupturi vasculare, stenoze neregulate, anevrisme
- **biopsie de tegumente**, nervi, mușchi, rinichi, plămâni, meninge, parenchim cerebral, arteră temporală în funcție de semnele clinice și înaintea începerii tratamentului imunosupresiv

Terapie imunosupresivă

- **terapia inițială**, adesea cu prednison 1 mg/kg corp/zi p.o., conduce la unele forme de vasculită la un răspuns semnificativ (de ex. la arterita cu celule gigante, vasculita Takayasu, forme mai ușoare de vasculită Churg-Strauss, panarterită nodoasă, parțial și la boala Wegener)
- **terapie combinată** în cazul afectării unor organe interne ca rinichiul, tractul gastrointestinal, inima și SNC (inclusiv vasculite SNC izolate); rezultate bune, chiar succese terapeutice cu steroizi și ciclofosfamidă 2 mg/kg corp/zi p.o. inițial până la maxim 5 mg în cazuri cu prognostic vital; alternativ ciclofosfamidă i.v. câte 3-4 săptămâni (așa-numita *pulse therapy*), avantaj: toxicitate mai redusă, dezavantaj: rate mai mici de ameliorare
- **durata terapiei**: în funcție de răspunsul la terapie și stabilizarea bolii reducerea lentă a steroizilor pe parcursul mai multor luni (mai întâi reducerea dozei numai la fiecare a 2-a zi [metoda – *every other day*], astfel are loc reducerea infecțiilor secundare); ciclofosfamida se prescrie pentru 6-12 luni după stabilizarea bolii și apoi se încearcă întreruperea
  - *terapie de durată*: are efect mai ales asupra recidivelor (în granulomatoza Wegener); este nesigură, pornind de la estimarea acțiunilor utile și riscurilor la indicarea terapiei imunosupresive de durată în fiecare caz luat individual
  - *efectele secundare ale unei terapii de durată* cu ciclofosfamid: cistite 43%, infertilitate la femei > 57%, infecții grave la cca 50% dintre pacienți (atenție: infecție – Pneumocystis-carinii cu mortalitate ridicată; de aici se recomandă în cadrul unei terapii combinate de cortizon și ciclofosfamidă/ methotrexat o profilaxie a infecțiilor cu Pneumocystis-carinii și cu trimetoprim 160 mg + sulfametoxazol 800 mg 3 x/săptămâna p.o.), risc signifiant de malignizare secundară (carcinom al vezicii uninare 5% → controlul aparatului urinar la fiecare 3-6 luni, chiar și după întreruperea terapiei; limfom 1,5%, mielodisplazie 2%)
- **terapii alternative și noi**: evitarea medicamentelor declanșatoare sau tratarea infecțiilor în formele ușoare de vasculită de hipersensibilizare; administrare săptămânală de metotrexat (ca terapie inițială când nu pericliteză viața în granulomatoza Wegener [759] sau schimbarea terapiei de pe ciclofosfamidă pe metotrexat după obținerea unei remisiuni; la reacțiile întârziate ale vasculitei Takayasu); azatioprin, ciclosporină, respectiv FK 506, salicilați și imunglobuline administrate i.v. (terapie expusă la vasculita Takayasu), anticorpi monoclonali (Campath-1H); substanțe antivirale în hepatita asociată cu poliartrita

2.2.5.2. *Poliartrită (panarterita nodoasă, PAN) [266]*

Generalități: incidență 5-220/milion/an, cu precădere la vârsta mijlocie, la bărbați; există deosebire între PAN primar și PAN cu asocieri virale (HBV > HCV > HIV)

Patologie: cu precădere manifestări focale și segmentare ale arterelor mici și mijlocii, vasculite necrozante cu necroză fibrinoidă, tromboze, formarea de microanevrisme cu infiltrat celular transmural pleomorf, rareori granulomatos; foarte tipice pentru PAN sunt leziunile paralele în diferite stadii (aceasta înseamnă leziuni active necrozante alături de stadii de vindecare proliferativ fibrotice, fie în diferite țesuturi, fie în locuri diferite ale aceluiași țesut)

Tablou clinic

- **spectru mare** al unei afecțiuni plecând de la un tablou clinic silențios care poate evolua limitativ (de ex. PAN cutanat) și până la un tablou clinic agresiv cu evoluție progresivă, mortală cu simptome generale importante și implicarea mai multor organe
- **participări organice tipice**:
  - *sistemul nervos periferic* (50-75%): adesea manifestări precoce sub formă de mononeuritis multiplex
  - *rinichi* (70%): glomerulonefrite necrozante focale, vasculita renală, hipertensiune
  - *piele* (50%): purpura, livedo reticularis, cangrenă
  - *mușchi* (cca 50%): miozite
  - *articulații*: artralgii (50%), oligoartrite asimetrice nedistructive (20%)
  - *tractul gastrointestinal* (30%): ischemii gastrointestinale, abdomen acut, apendicită, colecistite și tromboză mezenterică, transaminaze crescute sau fosfataze alcaline adesea fără semnificație clinică

- **organe rar afectate**: inimă (infarct miocardic adeseori inaparent, insuficienţă cardiacă), SNC (crize comiţiale, AVC; manifestări tardive), ochi (hemoragii retiniene), artere temporale (claudicaţie manifestă la mişcările articulaţiei maxilare), testicule (dureri, tumefacţii), plămâni (pneumonie interstiţială)

Diagnostic suplimentar

- **laborator**: VSH crescut, anemie, leuco- şi trombocitoză, frecvent complement normal, factori reumatici în 20% din cazuri, Ag HBS pozitiv în 15-50%, Ac anti-VHC în cca 20%, p-ANCA în unele cazuri
- **angiografie**: eventual multiple anevrisme, adesea în punctele de bifurcaţie vasculară, stenoze, neregularităţi murale, fără a fi specifice
- **LCR** adeseori neconcludent
- **biopsia** organelor clinic afectate (piele, nerv sural, musculatură, rinichi, testicule); vezi patologie

Diagnostic diferenţial

- **PAN în cadrul altor boli**: crioglobulinemie mixtă, artrită reumatoidă, sindrom Sjögren, leucemia cu celule capilare), sindrom mielodisplazic şi alte boli hematologice
- **afecţiuni asemănătoare vasculitei** (vezi mai sus)
- **alte vasculite**, cu precădere vasculita Churg-Strauss, poliangeita microscopică (încă este neclar dacă este o subramură a PAN sau are un tablou clinic caracteristic); granulomatoze limfomatoide

Terapie

- **steroizi** pentru formele uşoare
- **citostatice auxiliare** (cu precădere ciclofosfamidă) în afecţiuni viscerale, cardiace sau ale SNC, la progresia bolii sub steroizi sau ca substanţe ce economisesc steroizi, când afecţiunea nu poate fi controlată cu doze scăzute de prednison
- **PAN asociat hepatitei** (mai ales virusul HB): iniţial steroizi pentru câteva săptămâni pentru a controla manifestările vasculitice majore; apoi terapie antivirală (interferon α, vidarabin), apoi plasmafereză [267]; fără citostatice

Prognostic [266]

- **rată de supravieţuire de 5 ani** fără terapie sub 15%, cu terapie între timp > 60%
- cea mai mare rată de deces în cadrul primului an după diagnosticare

2.2.5.3. *Vasculită Churg-Strauss (angeita alergică şi granulomatoasă) [266]*

Epidemiologie: foarte rară, nu se cunoaşte incidenţă precisă; sunt afectaţi cu precădere bărbaţii de vârstă mijlocie, cu astm sau alergii în antecedente

Tablou clinic

- iniţial simptome generale; tipic: tablou evolutiv trifazic, iniţial cu creşterea manifestărilor alergice şi astmului, urmat de eozinofilie în sânge şi ţesuturi, apoi vasculită; este posibilă şi apariţia de simptome paralele cu triada
- **organe frecvent afectate**: sistem nervos periferic (frecvent afectat, adesea mononeuritis multiplex, ocazional polineuropatie distală), plămâni (astm bronşic, modificări radiologice în 50% cu infiltraţii ca la sindromul Löffler, pneumonie eozinofilică cronică şi pneumopatii difuze interstiţiale), piele (cca 2/3 din cazuri; noduli subcutanaţi, peteşii, purpura, ulceraţii), inimă (frecvent afectată până la insuficienţă)
- **organe rar afectate**: rinichi (insuficienţă renală, moderată, rareori blocaj renal) SNC (crize epileptice), tract gastrointestinal (ischemie până la infarct, diaree [hemoragică], dureri abdominale)

Diagnostic suplimentar

- **laborator**: semne nespecifice de inflamaţie, eozinofilie aproape în toate cazurile cu remisiune sub terapie, adesea complement normal, creştere IgE în unele cazuri, p-ANCA în unele cazuri
- **radiografie toracică**: infiltrate cu pete sau noduli, pneumopatie interstiţială
- **biopsia organelor interesate**: în mod caracteristic granuloame extravasculare necrozante şi vasculită necrozantă a vaselor mici

Diagnostic diferenţial

- **alte vasculite**: cu precădere boala Wegener şi PAN, la ultima mai frecvente afectări ale rinichilor şi mult mai rar ale plămânilor
- **alte afecţiuni granulomatoase**: de ex. sarcoidoza
- **alte afecţiuni hipereozinofile**

Terapie: Prednison, iniţial 40-60 mg p.o. zilnic este frecvent suficient; în cazuri cu risc vital ciclofosfamidă

Prognostic: mai favorabilă decât la PAN, şanse de supravieţuire de peste 5 ani > 60-70%, complicaţiile cardiace (infarct miocardic, insuficienţă cardiacă) sunt se pare cele mai frecvente cauze de deces

2.2.5.4. *Granulomatoză Wegener [323]*

Epidemiologie: incidență neclară; sunt afectate cu precădere vârstele tinere și mijlocii, mai frecvent bărbații
Patologie: granuloame necrozante în tractul respirator superior și inferior, vasculite necrozante sau granulomatoase ale arterelor și venelor mici și glomerulonefrite necrozante focal segmentale
Tablou clinic

- inițial frecvent simptome alergice; tipic: vasculite necrozante ale căilor aeriene superioare și inferioare și glomerulonefrite focal segmentale
- **cavități nazale** (> 90%): sinuzită/rinită cronică cu ulcerații, secreție cu sânge, posibilă distrugere până la nas scobit
- **plămâni** (85%) infiltrate pulmonare asimetrice, dureri toracice, dispnee, spută purulentă sau cu sânge, de la caz la caz evoluție ce amenință viața
- **rinichi** (75%): glomerulonefrite focal segmentale
- **ochi** (> 50%): episclerozã, uveită, exoftalmie prin granuloame orbitale
- **piele** (> 40%): purpura, noduli, ulcerații
- **sistem nervos periferic** (cca 15%): rareori inițial, mononeuritis multiplex; nervi cranieni
- **SNC** (cca 8%): ictus cerebrovascular, diabet insipid

Diagnostic suplimentar

- **laborator**: semne de inflamație acută, c-ANCA de mare specificitate, pozitiv în peste 80%, p-ANCA pozitiv în minoritate, examen de urină
  - ➢ *indicație*: relațiile boală Wegener – c-ANCA nu sunt patognomonice; c-ANCA sunt prezente și în alte vasculite sau în procese infecțioase cu micobacterii, amoebe, leptospire, endocardită bacteriană și HIV
- **radiografie toracică**: infiltrate pulmonare asimetrice, unele cu aspect cavitar
- **biopsie**: nazală, piele, rinichi și plămâni; vezi patologie

Diagnostic diferențial

- **procese septice**, cu precădere fungi, TBC
- ***pauci-immune glomerulonephritis*** cu sau fără vasculită sistemică mai ales la p-ANCA pozitiv și afectare renală
- **alte vasculite**: cu precădere granulomatoză Churg-Strauss și limfomatoidă

Terapie

- **inițial ciclofosfamidă** (2 mg/kg corp/zi), în cazuri rapid progresive inițial până la 3-5 mg; adaptarea dozei la apariția unei neutropenii
- **concomitent prednison** 1 mg/kg corp/zi, minim 4 săptămâni
- **la răspunsul clinic favorabil** scăderea lentă a cortizonului timp de luni de zile și administrarea de ciclofosfamidă după remisiune pentru încă 6-12 luni
- **alternative în cazuri care nu pericliteazã viața**: combinație de prednison cu administrare săptămânală de metotrexat [759] sau metotrexat la încheierea remisiunii sub ciclofosfamidă

Prongnostic: fără terapie, speranță medie de viață 5 luni, sub terapie cu steroizi și în special ciclofosfamidă, răspuns semnificativ > 90%, remisiune 75%; atenție la efectele secundare ale unei terapii de durată

2.2.5.5. *Arterita temporală, arterita craniană, arterita cu celule gigante*

Epidemiologie: prevalență 15-30/100.000, pacienți > 50 ani, în medie debut al bolii în jurul vârstei de 70 de ani, mai frecvent la femei, asociația genetică cu complexul de histocompatibilitate DRB1
Patologie: panarterită granulomatoasă a arterelor mijlocii și mari, cu formare de celule gigante frecvent în apropierea limitantei elastice interne, mai târziu stenoza lumenului mai ales prin proliferarea intimei
Criterii diagnostice [215]

- **îndeplinirea a trei din următoarele criterii**:
  - ➢ vârsta ≥ 50 de ani
  - ➢ cefalee recidivată
  - ➢ artere temporale anormale (dureroase, cu pulsații slabe)
  - ➢ VSH ≥ 50 mm în prima oră
  - ➢ modificări histologice (vezi mai sus) la biopsia arterei temporale

Tablou clinic

- debut insidios cu simptome generale, infirmități ca la polimialgia reumatică (se pare varianta – "Minor" a arteritelor cu celule gigante), de la caz la caz debut asemănător gripei

- **simptome importante**: cefalee şi pierderea vederii (cca 15% [ocazional simptom iniţial!] prin atac vasculitic al arterei oftalmice sau al arterei ciliare posterioare; frecvent brusc şi fără dureri, şi uneori implicare bilaterală, posibil amaurosis fugax)
- **claudicaţia articulaţiei temporo-mandibulare**
- **afectarea crosei aortice şi a ramurilor acesteia** – analog vasculitei Takayasu în 10-15% → diferenţă dreapta – stânga de presiune arterială, puls slab, claudicaţie la mişcarea membrelor superioare; incidenţă semnificativ crescută a anevrismelor aortice (17%), cu precădere toracal, eventual cu insuficienţă aortică secundară şi pericol de disecţie
- **rareori**: ischemii intracerebrale, afectarea sistemului nervos periferic, piele, rinichi, plămâni, inimă

Examinare: artere temporale îngroşate dureroase cu sufluri, puls slab sau absent cu precădere spre extremitatea superioară

Diagnostic suplimentar

- **laborator** : VSH adesea mai mare decât la alte vasculite, frecvent 80-100 mm/oră, rareori normal în ciuda procesului inflamator activ, creşterea altor proteine serice, creşterea transaminazei în 20-30%, factor **VIII** şi **IL-6** mărit
- **Doppler color** al arterelor arterelor temporale: îngroşarea peretelui; în cazul unei stări clinice normale probabil suficient [740] pentru diagnosticare (fără biopsie suplimentară)
- **biopsie a arterelor temporale** eventual bilateral, segment de minim 3 cm lungime pentru a surprinde modificările segmentale

Atenţie! Înainte de biopsie se exclude ultrasonografic un flux retrograd al arterei oftalmice, deoarece atunci artera temporală devine un vas ce alimentează creierul

- **angiografie** – de ex. la suspiciunea unui sindrom de arc aortic sau afectarea arterelor coronare

Diagnostic diferenţial: delimitarea de alte vasculite este frecvent fără probleme; ocazional pot apărea mai întâi boala Wegener şi PAN al arterelor temporale; histopatologic şi la afectarea vaselor mai mari se delimitează vasculita Takayasu (cu precădere femei mai tinere, nu se descrie implicarea artrelor temporale)

Terapie:→ p. 68, durata terapiei cel mai adesea 2 ani

Prognostic: adeseori răspuns bun la cortizon şi remisiune completă, care se menţine adeseori şi după eliminare

2.2.5.6. *Vasculită Takayasu*

Epidemiologie: incidenţă 0,26/100000, cu precădere femei asiatice sub 40 de ani

Tablou clinic

- **iniţial** frecvente semne nespecifice de inflamaţie şi simptome generale care preced simptomele vasculare cu ani
- **afectarea aortei şi a ramurilor sale** (predominant) cu stenoze, ocluzii şi formarea de anevrisme, care conduc după săptămâni şi ani la semne de insuficienţă vasculară:
  - ➢ extremităţi reci, claudicaţia membrelor superiare şi inferioare, fenomen de furt (steal) subclavicular, puls slab asimetric la aproape toţi pacienţii (*pulseless desease*), sufluri arteriale, diferenţe dreapta – stânga de presiune sangvină, hipertensiune arterială şi stenoza arterelor renale sau obstrucţia arterială periferică
  - ➢ *ischemii*: cerebrale (mai frecvent ca la arterita temporală), oculare, mezenterice
  - ➢ *manifestări cardio-pulmonare*: insuficienţă aortică secundară prin dilataţia aortei ascendente; afectarea arterelor coronare şi pulmonare
- **piele** : leziuni asemănătoare eritemului nodos la membrele inferioare (rareori)

Diagnostic suplimentar

- **laborator**: semne nespecifice inflamatorii
- **diagnostic cu ultrasunete** al aortei şi ramurilor supraaortice
- **arteriografic**: **evidenţierea** stenozelor, obstrucţiilor vasculare şi anevrismelor

Diagnostic diferenţial: disecţia carotidiană, ateroscleroza timpurie cu factori de risc, arterita cu celule gigante, aortita şi afectarea vaselor mari prin boli ereditare ale ţesutului conjunctiv, lues, boala Bechterew

Terapie

- **prednison** (rată de supravieţuire de 5 ani sub terapie cu prednison > 90%)
- **la absenţa unui răspuns** alternativ azathioprin sau ciclofosfamidă
- **la stenoze strânse ireversibile** operaţii de angioplastie şi bypass

Prognostic: rată de supravieţuire > 90%

2.2.5.7. *Angeita primară a SNC (APSNC), vasculită granulomatoasă a SNC [101,539]*

Epidemiologie: foarte rare cazuri, care interesează cu precădere persoane de vârstă medie

Patologie: angeita segmentară a vaselor mici leptomeningeale şi prezenţa celulelor gigante multinucleate

Criterii diagnostice [538]

- **tablou clinic** cu cefalee şi deficite neurologice multifocale de minim 6 luni sau la apariţia acută a unor simptome mai grave
- **angiografia cerebrală** cu identificarea mai multor teritorii arteriale cu îngustări segmentare
- **excluderea inflamaţiilor sistemice sau a infecţiilor**
- **biopsie cerebrală/leptomeninge** cu confirmarea unei vasculite şi excluderea infecţiei, modificărilor arteriosclerotice sau neoplazice

Tablou clinic

- **iniţial** stări confuzionale, cefalee, diminuarea funcţiilor cognitive; debut acut, mai degrabă atipic
- **deficite focale neurologice** frecvente: crize epileptice, patologie de nervi cranieni, pareze
- **rareori** afectarea vaselor spinale, hemoragie cerebrală, accidente ischemice cerebrale

Diagnostic suplimentar

- **laborator**: parametri generali de inflamaţie, de regulă în limite normale
- **LCR** adesea patologic: pleiocitoză uşoară şi albumină totală mărită, în unele cazuri LCR cu presiune ridicată; cultură din LCR pentru excluderea unei patologii infecţioase
- **IRM**: leziuni multiple în substanţa cenuşie şi albă, specificitate 50-100%
- **angiografie**: stenozări, iregularităţi murale, dilataţii mici şi mijlocii, posibile şi aspecte normale
  - ➢ atenţie: angiografia cerebrală nu este specifică şi nici patognomonică (26%) pentru confirmarea unei vasculite cerebrale sau pentru alte etiologii (modificări hipertensive, angiopatie post-partum, migrene şi vasospasme); în cazul suspiciunii îndreptăţite de vasculită cerebrală → biopsie
- **biopsie** a leptomeningelui şi parenchimului cerebral: unica investigaţie certă
  - ➢ *constatări fals negative* nu sunt excluse, deoarece există afectări segmentare care pot scăpa în cazul examinării unor fragmente mici de ţesuturi
  - ➢ *senzitivitate* cca 75%, specificitate >80%
  - ➢ *cultură de ţesuturi* pentru excluderea genezei infecţioase

Diagnostic diferenţial

- **angiopatie benignă a SNC[102]**: DD important al APSNC, afectează femei tinere, iniţial sindroame cefalalgice cu sau fără deficite neurologice acute, angiografic nediferenţiabil de APSNC, în antecedente exces de nicotină-cafeină sau terapie cu estrogeni, LCR adesea normal; spre deosebire de APSNC evoluţia pare a fi benignă şi limitată, tratamentul cu citostatice nu se recomandă, se practică corticoterapie în doze mari de peste 3-6 săptămâni în combinaţie cu antagonişti de calciu (pentru o vasoconstricţie auxiliară)
- **vasculite SNC secundare** mai frecvente faţă de APSNC; apar în diverse alte boli:
  - ➢ *infecţii*: Borellia, viruşi inclusiv HIV şi herpetici (vasculită cu hemiplegie controlaterală întârziată după infecţie cu Herpes zoster oftalmic); HTLV III; bacterii inclusiv microbacterii: ciuperci, paraziţi
  - ➢ *vasculite sistemice* (apar tardiv) şi colagenoze, cu precădere LES, sindrom Sjögren
  - ➢ *vasculite induse de droguri* (→ p. 73): cocaină, heroină, amfetamine, efedrină, Phenypropanolamin
- **neoplazii** cu precădere boli limfoproliferative inclusiv limfoame Hodgkin şi non-Hodgkin
- **scleroză multiplă** (→ p. 113)
- **vasculopatii** ca Moya-Moya, displazie fibromusculară, sindromul anticorpilor fosfolipidici, purpura trombotic trombocitopenică

Terapie: nu există studii controlate: combinaţie de corticosteroizi în doze mari (→ p. 409) de minim 4 săptămâni şi reducere timp de luni şi ciclofosfamidă (→ p. 410) pentru 6 –12 luni după remisiune clinică.

Prognostic: foarte variabil, posibilă evoluţie cronică-progresivă cu final letal în decurs de săptămâni

2.2.5.8. *Vasculite din colagenoze*

Generalităţi: la un procentaj mic de pacienţi cu artrită reumatoidă, lupus eritematos sistemic şi alte colagenoze în timpul îmbolnăvirii apare o formă frecvent necrozantă de vasculită

2.2.5.9. *Artrita reumatoidă*

Manifestări neuropsihice

- **mielopatie cervicală** prin distrugerea axisului şi ligamentului transvers al vertebrei C1 cu (sub)luxaţie atlantoaxială, frecvent la pacienţi bolnavi cu evoluţie cronică

- **sindroame de compresiune prin teno-sinovite**: afectate în special tunelul carpian, nervul cubital, nervul tibial, ramul interosos al nervului radial
- **vasculită**: frecvent vasculită necrozantă asemănătoare PAN, cu precădere afectarea pielii (ulcerații) și a nervilor cu aspectul unei polineuropatii predominant senzitive sau mononeuritis multiplex; afectarea sistemică mult mai rară (manifestări cerebrale [apoplexie, spasme prin vasculită, meningită aseptică sau granulom meningeal], manifestări coronare și mezenterice)
- **efectele secundare ale terapiei**: polineuropatie prin preparatele de aur, aspect miastenic prin D-Penilcillamin

2.2.5.10. *Lupus eritematos sistemic (LES)*

Patogeneză a Lupus SNC: încă neclarificată în amănunt, rareori dovada modificărilor vasculitice (sub 7%, apoi adesea tablou clinic acut, dramatic); la autopsie se constată mult mai multe microinfarctizări multiple care fac să ne gândim la două mecanisme: embolii cardiogene prin endocardită Libman-Sacks și hipercoagulabilitate (→ sindromul anticorpi antifosfolipidici p. 74)

Manifestări neuropsihiatrice

- simptome neuropsihice la > 80% dintre pacienții cu LES
- **SNC**: cefalee (40%, intensă și rezistentă la analgezice), crize epileptice focale și generalizate (15%), atacuri cerebrovasculare (7%); cardiogene în endocardită Libman-Sacks respectiv trombotice în sindromul anticorpilor antifosfolipidici), coree (eventual în asociație cu anticorpi antifosfolipidici)
- **sistemul nervos periferic**: polineuropatie senzitivomotorie, mononeuritis multiplex, neuropatii craniene (6%), aspect asemănător sindromului Guillain-Barré, disfuncții autonome
- **măduva spinării** mielită transversă (cca 1%), prognostic nefavorabil
- **simptome psihiatrice și neuropsihologice**: psihoze, parțial depresii grave (6-22%), psihosindrom cerebroorganic (→ p. 17) cu delir, labilitate emoțională, capacitate redusă de gândire și concentrare, prevalența disfuncțiilor cognitive este subestimată (> 40% după actualele cercetări)
- **miopatie**: polimiozită (→ p. 294) (DD efect secundar al cortizonului sau al altor medicamente, de ex. pentru malarie)
- **ochi**: retinopatii, aici s-au găsit modificări vasculitice

Diagnostic suplimentar

- **ser**: anticorpi antifosfolipidici (APA) (IgM-, IgG-Titru), Anticorpi anticardiolipinici (ACA) (ELISA, VDRL) sau Lupus anticoagulanți (LA) (Thromboplastin – Generationstest), PTT activat
- **LCR**: confirmare cantitativă a anticorpilor IgG-antineurali
- **electrofiziologie**: EEG nespecific, potențiale evocate adeseori patologice
- **IRM** al craniului cu hiperintensități focale în substanță cenușie și albă, precum și atrofie corticală
- **ecocardiografia transesofagiană depistează** emboli în endocardita Libman-Sacks

Terapie

- **imunosupresivă** în procese inflamatorii evolutive (de ex. polineuropatii, mielite, polimiozite, rareori în cazul acidenteor vascuare cerebrale), de la caz la caz ca o încercare de scurtă terapie pentru simptomele psihice și neuropsihologice, care nu răspund suficient la terapia simptomatică
- **anticoagulante** (→ p. 391) în embolie sau în sindromul secundar al anticorpilor antifosfolipidici (scop-INR 2.5.-3.0.)

2.2.5.11. *Vasculite SNC induse de droguri*

Generalități:

- **descrierile de cazuri din literatură sunt în momentul de față greu de interpretat, deoarece**:
  - adesea diagnosticul unei vasculite induse de droguri este pus fără angiografie
  - vasospasmele cerebrale, hipertensiunea malignă, hemoragia subarahnoidiană și emboliile cerebrale pot determina modificări angiografice asemănătoare vasculitelor
- există cazuri documentate descrise în literatură în care se întâlnesc modificări specifice vasculitelor

Etiologie: cocaină, heroină, amfetamine (cu precădere metamfetamin: Ecstasy!), fenilpropanolamin, efedrină, cofactor posibila administrare i.v. de material străin (soluții dizolvante, pulbere); frecvent substanțe cu proprietăți simpatico-mimetice

Patologie: angeită necrozantă a vaselor mijlocii și mici cu necroză fibrinoidă a mediei și intimei și infiltrații celulare (neutrofile, eozinofile, limfocite)

Tablou clinic

- **simptome generale**: **cefalee**, greaţă/vărsături, tulburări de conştienţă
- **simptome focale** prin evenimente ischemice, hemoragii intracerebrale sau subarahnoidiene
- **diagnostic suplimentar**
- **serologie-vasculită** neconcludentă
- **identificare de droguri** în urină
- **angiografie**: neconcludentă sau stenoze parţiale seriate şi/sau dilataţii ale arterelor mijlocii şi mici

Terapie: unele comunicări anunţă rezultate pozitive cu antagonişti de calciu

Prognostic: sub terapie cu antagonişti de calciu şi abstinenţă s-au observat remisiuni complete

2.2.6. Tulburări ale coagulării

2.2.6.1. *Generalităţi*

Valori normale (diferite în funcţie de fiecare laborator)

Quick	70-100%
PTT	28-40 s
Timp de trombină	17-22 s
Fibrinogen	170-450 mg/dl
Produse de degradare a fibrinogenului	< 12mg/l
AT III	70-130%
Proteina C	70-130%
Plasminogen	70-120%

Diagnostic privind coagularea sub anticoagulante

Diagnostic	sub heparină (20000 IE/zi)	sub anticoagulante
AT III	-	+
Proteina C/S funcţional	-	-
cel care dă reacţie de culoare	+	-
Mutaţie factor V	+	+
Lupus-anticoagulanţi	-	+
Factor XII funcţional	-	+
Chromogen	+	+

"+"= realizabil, "-"= nerealizabil

2.2.6.2. *Deficit ereditar de inhibitori de coagulare*

Tablou clinic

- **tromboze venoase**: vene profunde ale membrelor inferioare, embolie pulmonară, vene retiniene
- **embolii arteriale** : cerebrovasculare, miocardice, mezenterice, retiniene

Forme individuale

- **deficit de AT III**
  - ➢ *funcţia lui AT III*: inactivează trombina liberă, accelerează acţiunea de 2.000-3.000 de ori prin heparină, nivelul AT III este redus prin heparină
  - ➢ *consecinţele deficitului de AT III*:
- **deficit de proteină C**
  - ➢ *funcţia proteinei C*: proteina C activată inhibă factorii Va şi VIIIa, stimulând fibrinoliza, dependent de vitamina K
  - ➢ *consecinţele deficitului de proteină* C: concentraţia factorilor Va şi VIIIa creşte, activitate fibrinolitică redusă
- **deficit de proteină S**
  - ➢ *funcţia proteinei S*: cofactor al proteinei C, dependent de vitamina K
  - ➢ *consecinţele deficitului de proteină S*: concentraţia factorilor Va şi VIIIa creşte, activitate fibrinolitică redusă
- **rezistenţa la proteina C activată (factor V inactiv genetic)**:
  - ➢ *funcţia*: proteina C activată disociază cu proteina S în factori Va şi VIIIa →formare redusă de trombină
  - ➢ *consecinţele rezistenţei la APC*: formare crescută de trombină

Terapie: anticoagulantă

- factor II inactiv genetic:
  - ➢ *funcţia protrombinei*: proenzima serinproteazei trombinice
  - ➢ *consecinţe* : mutaţia punctiformă a aminoacizilor de pe factorul II la nucleotid 20.210 (până la 20% din populaţie) conduce la trombofilie cu tromboze venoase multiple

2.2.6.3. *Tulburări ereditare ale fibrinolizei*

Tablou clinic: cu precădere tromboze venoase, rareori tromboze arteriale (fibrinoliză redusă)

Forme individuale

- **deficit de plasminogen**
- **disfibrinogenie**
- **deficit de factor XII (aPTT prelungit)**

Terapie: până acum nu se cunoaşte

2.2.6.4. *Sindromul anticorpilor antifosfolipidici (APA)*

Generalităţi: Anticorpii antifosfolipidici (APA), anticorpi anticardiolipinici (ACA) şi lupus anticoagulant (LA): grupe eterogene de anticorpi antigrupă fosfodiester încărcată negativ de fosfolipide; acţiune:

- ➢ *anticoagularea paradoxală*: moderarea complexului protrombin-activator şi astfel a sintezei trombinei, distrugerea trombocitelor prin blocarea membranei
- ➢ *trombotică*: moderarea sintezei prostaciclinei celulelor endoteliale, reducerea activităţii proteinei C, fibrinoliză consecutivă redusă.

Clasificare

- **sindrom APA primar** = fără lupus eritematos sistemic (LES)
- **(LES) sindrom APA secundar** = la LES

Factori predispozanţi F>M, vârsta < 45 ani

Tablou clinic

- **simptome importante**: tromboze recidivante venoase şi arteriale/embolii arteriale
- **infarctizări de placentă** cu moartea intrauterină a fătului şi avort în al doilea sau al treilea semestru
- **livedo reticulares/racemos** (sindrom Sneddon)
- **cefalee sub formă de migrenă** (17%)

Diagnostic suplimentar

- **identificarea anticorpilor**: pentru excludere se efectuează trei teste, deoarece APA se compune din diferite substanţe:
  - ➢ *anticorpi antifosfolipidici (APA)*: IgM-, IgG-Titru
  - ➢ *anticorpi anticardiolipinici (ACA)*: ELISA, VDRL
  - ➢ *lupus-anticoagulanţi (LA)*: testul de generare a tromboplastinei, test Bigs, PTT activat
- **coagulare**: trombocitopenie cu frecvenţă schimbătoare (până la 30%), PTT prelungit (> 40 sec), activitate redusă a factorului VIII (< 30%), timp de protrombină prelungit (65%)
- **VDRL fals pozitiv**

Diagnostic: tablou clinic cu tromboze venoase şi/sau arteriale/embolii sau avort şi confirmare de anticorpi

Terapie [84,331]

- **numai un studiu controlat [386]**
- **anticoagulare**:
  - ➢ *terapia aleasă*: marcumarizare cu scopul INR 2.5-3, toată viaţa, respectiv până poate fi urmărit APA; mai eficace decât aspirina [84,386]
  - ➢ *la o contraindicaţie relativă a anticoagulării (marcumarizării)*: (de ex. encefalopatie vasculară): marcumarizare cu INR 1.5-2
  - ➢ *în cazul contraindicaţiei absolute pentru marcumarizare*: aspirină 500 mg/zi
  - ➢ *în sarcină*: heparină 3 x cca 7500 IE s.c. în funcţie de constituţie, astfel că poate fi dovedită o creştere incipientă a PTT
- **imunosupresie (→ p. 413)**:
  - ➢ *indicaţie*:
    - sindrom APA primar: nu se dovedeşte eficacitatea
    - sindrom APA secundar: corespunzător bolii de bază
  - ➢ *substanţe/doze*:

- corticoizi (→ p. 409): eventual inițial terapie de șoc, adesea pe termen lung, 10 până la 60 mg prednison (decortin) pe zi
- azatioprin (→ p. 409) (Imurek) 150 mg/zi sau 1,5 mg/kg/zi
- ciclofosfamidă (→ pg. 410) (Endoxan) 5-10 mg/kg oral timp de cel puțin trei luni

Complicații

- **accidente cerebrovasculare** (37%), eventual recidivante, 0,54-0,7 per pacient/an
- **complicații sistemice arteriale/venoase**: ochiul (13%), tromboze profunde ale venelor membrelor inferioare (54%), embolie pulmonară (28%)
- **sarcină**: la 80% dintre femeile cu sindrom APA și aproape 100% dintre femeile ACA-pozitive, sarcina se finalizează prin moartea fătului sau prin avort
- **după întreruperea anticoagulării (marcumar)** pentru cel puțin 6 luni risc semnificativ mai mare pentru evenimentele embolice

2.2.6.5. *Sindromul Sneddon*

Generalități: tablou rar al bolii, combinația între o boală cerebrovasculară cu "Livedo racemosa"
Etiologie: neclarificată, posibil o vasculopatie trombotică (DD), embolie cardiacă, vasculita cauză puțin probabilă; anamneză familială pozitivă cu transmitere autosomală-dominantă la o parte dintre pacienți

Tablou clinic

- **livedo racemosa**, adesea cu câțiva ani înainte de apariția simptomelor neurologice
- **manifestări neurologice**: atacuri cerebrale multifocale, cel mai adesea infarct al arterei cerebrale mijlocii; disfuncții cognitive, demență, amnezie globală tranzitorie, crize epileptice
- **valvele inimii**: frecvent modificări morfologice (posibile surse de embolie)
- **timp mediu** până la punerea diagnosticului: 10 ani

Diagnostic suplimentar

- **anticorpi antifosfolipidici** pozitiv la 1/3 dintre pacienți
- **neconcludent**: serologie-vasculită, LCR
- **angiografie**: obstrucții vasculare, stenoze, dilatații vasculare ale arterelor mijlocii, iregularități vasculare, posibil aspecte normale
- **IRM**: aglomerări confluente cu creșterea semnalului în imaginile T2

Terapie

- se recomandă **anticoagulare orală**
- **fără efecte sigure**: încercare de terapie cu aspirină sau imunosupresive (ultimele presupunând o geneză vasculitică)

Prognostic: foarte variabil, frecvent (parțial), remisiuni după fiecare atac neurologic; evolutivitate frecvent progresivă timp de ani

2.2.6.6. *Trombocitopenie indusă de heparină tip I*

Scăderea numărului de trombocite cu cca 10% în faza incipientă a terapiei cu heparină (înaintea celei de-a 5-a zile de tratament), fără complicații; nu este necesară întreruperea tratamentului cu heparină.

2.2.6.7. *Trombocitopenie indusă de heparină tip II [848]*

Patogeneză: reacție alergică la heparină: depunerea unui complex format din trombocitopenie indusă de heparină (TIH)-anticorpi IgG și factor antiplachetar IV cu partea Fc a receptorilor de plachete Fc→ activator plachetar

Tablou clinic

- **scăderea trombocitelor** în decurs de 5-8 (până la) 14 zile după administrarea heparinei la 150000-100000 x 10^9/l, frecvent până la 50000 x 10^9/l
- **complicații trombotice** (la 50% dintre pacienții cu TIH-IgG în prima săptămână, descrise și la număr de plachete > 150000 x 10^9/l); tromboze arteriale (aorta, extremități, vase cerebrale, coronare, vase mezenterice), tromboze venoase
- **simptome generale**: reacție de inflamație acută cu febră, erupții, dispnee, tahicardie, leziuni cutanate la locul injectării subcutanat

Diagnosticare: scăderea trombocitelor și probă anticorpi TIH-IgG

Terapie

- **încetarea administrării heparinei**

- **varianta 1**: **lepidurin** (Refludan) = hirudin recombinat, tromboinhibitor direct, fără reacţie încrucişată cu heparina. Dezavantaj: nu are antidot.
  - *dozare*:0,4 mg/kg corp i.v. ca bolus, apoi 0,15 mg/kg corp/oră timp de 2-10 zile
  - *supravegherea* prin PTT activat (aPTT), prima valoare la 4 ore de la începerea terapiei, apoi de 3 ori/zi, scop: prelungire de 1,5 până la trei ori a valorii normale
  - *atenţie*: la insuficienţă renală reducerea dozei (Informaţii în tabele de specialitate)
- **varianta 2**: **danaparoid** (Orgaran, în Germania obţinându-se numai prin farmaciile internaţionale) = amestec de Glycosaminoglykane antitrombotice, dezavantaje: pericolul reactivităţii încrucişate la 10-20%, timp de înjumătăţire mare (24 ore):
  - *dozare* : saturare cu bolus 2250 U i.v., apoi 400 U/oră timp de 4 ore, apoi 300 U/oră timp de 4 ore, apoi doză de întreţinere 150-200 U/oră; scop : AntiXa 0,5-0,8 U/ml
- **problematic**: anticoagulante orale (pericol de gangrenă venoasă, cu toate că TQ este scăzut); heparină cu greutate moleculară mică (Fraxiparin, Clexane): reactivitate încrucişată 100% cu heparină
- **de probă**: venin, plasmafereză, imunoglobuline

Profilaxie: controlul numărului de trombocite în zilele 1, 3, 5, 8 şi 14 după începerea administrării heparinei

2.2.6.8. *Purpura trombotică trombocitopenică (Purpura Moschkowitz)*

Fiziopatologie: modificări de endoteliu →perturbaţii de coagulare
Tablou clinic: anemie cu triada hemolitică, trombopenie, simptome neurologice (ischemii, hemoragii)
Diagnostic suplimentar: evidenţierea unor fragmente celulare în sângele periferic (98%), biopsie splenică (72%), biopsie gingivală (39%)
Diagnostic diferenţial: encefalită, tromboze sinusale, intoxicaţii, septicemie, alte trombocitopenii
Terapie: tentativă terapeutică cu cortizon timp de 48 de ore, apoi plasmafereză
Prognostic: netratată aproape 100% letală, tratată 10-30% letală

2.3. Boli inflamatorii şi infecţioase

R. Kaiser (versiune medicală de Alexandrina Rotar)

2.3.1. Infecţii cu viruşi

2.3.1.1. *Meningită/meningoencefalită virală*

Agenţi patogeni

- viruşi ARN:
  - *picornaviruşi*:
    - enteroviruşi: viruşii poliomielitei, viruşi Coxsackie (A şi B), viruşi ECHO
  - *flaviviruşi*: virus MEFS (meningoencefalita de vară timpurie)
  - *myxoviruşi* :
    - *orthomyxoviruşi*: virusul gripei A şi B
    - *paramyxoviruşi*: viruşii paragripei, virusul oreionului, virusul varicelei, virus-RS
  - *rhabdovirus*:
    - *lyssa* = virusul Rabiei
  - *retroviruşi*: HIV-1, HIV-2, HTLV-1
- **viruşi ADN**
  - *adenoviruşi* (31 de serotipuri)
  - *viruşii Herpes*: viruşii Herpes-simplex (VHS - tip 1 şi 2), varicelă zoster, citomegalic, Epstein-Barr
  - *arenaviruşi*: virusul coriomeningitei limfocitare (virus - CML)

Tablou clinic:

- **meningită**: febră, cefalee, semne de iritaţie meningeală (vezi mai jos)
- **meningoencefalită**: în plus deficite focale, crize epileptice, tulburări ale conştiinţei
- **simptome** neneurologice asociate anumitor agenţi patogeni:
  - *virusul oreionului;* parotidită, orhită, pancreatită
  - *virusul-CML*: simptome pulmonare inaugurale
  - *virus Epstein-Barr (mononucleoză)*: anginа, adenopatie
  - *echo-viruşi*: enantem (pete gri-albe pe mucoasa bucală) şi eczantem maculo-papulos (interesând capul/gâtul)
  - *coxsackleviruşi*: exantem maculo-papulos (interesând capul/gâtul)

Examinare:

- semne de iritaţie meningeală:

- ***meningism***
- ***semn Brudzinski*: îndoirea reflexă a membrelor inferioare (pentru relaxarea meningelui) la flexia capului**
- ***semn Kernig*: imposibilitatea extensiei complete a gambei (pentru relaxarea meningelui) la flexia coapsei pe abdomen**

- **erupţii cutanate, adenopatii**

Diagnostic suplimentar:

- **LCR** : LCR la inflamaţii – p. 389
  - *pleiocitoză limfocitară*: până la 500/µl (iniţial eventual > 50% granulocite)
  - *creşterea albuminei* până la cca 2.000 mg/l
  - *raport LCR/Ser-glucoză* > 0,5
- **sânge periferic/Ser**: monocitoză la virus CLM, oreion, viruşi ECHO, aglutininare la rece pentru micoplasme
- **diagnosticul etiologic**:

	Serologie		Cultură de ag. patogeni din		PCR	Alte
	Ser[a]	LCR[b]	LCR	Scaun		
Enteroviruşi (PolioCoxsackie A,B), ECHO-viruşi	+	+	+	+	+	
Flaviviruşi (FSME)	+	+				
Paramyxoviruşi (virusul parainfluenţei, oreion, varicelă, RSV)	+	+				
Virusul rabiei	?	?			+	+[c]
Adenoviruşi	+	+				
Virusul Herpes (Herpes simplex, varicela Zoster, citomegalie, Epstein-Barr)	+	+			+[d]	
HIV	+	+				

[a] confirmarea anticorpilor IgM sau a unei creşteri de titru de ≥ 4 ori după ≥ 2 săptămâni
[b] sinteză de anticorpi intratecali specifici agenţilor patogeni
[c] însămânţări pe animale, biopsie
[d] din LCR şi sânge EDTA

Diagnostic: tabloul clinic şi modificările de LCR corespunzătoare inflamaţiei virale; adesea diagnosticul etiologic este neconcludent

Diagnostic diferenţial

- **febră şi cefalee în**:
  - *infecţii gripale*:LCR neconcludent
- **pleiocitoze limfocitare în**:
  - *infecţii bacteriene învecinate*: sinuzită, mastoidită
  - *tratament cu antibiotice* cu suprimarea reacţiilor granulocitare şi predominarea limfocitelor
  - *infecţii specifice*: lues (stadiul II, fără febră), tuberculoză (deficite de nervi cranieni, procent de glucoză scăzut), criptococcoză
  - *neopalzii*: limfom, meningită carcinomatoasă
  - *meningite aseptice, necondiţionate de agenţi patogeni*:
    - sindrom Vogt-Koyanagi-Harada: iridociclită, vitiligo, pierderea genelor
    - meningită Mollaret: p. 112
    - meningită sterilă în colagenoze, boala serului, scarlatină, angină streptococică
    - boala Behçet (p. 111): iridociclită, ulceraţii bucale şi genitale
    - indusă de medicamente (ibuprofen)
- **febră, cefalee şi modificări inflamatorii ale LCR în:**
  - *meningită bacteriană* (p. 90): grupe cu risc crescut de îmbolnăvire (persoane în vârstă, alcoolici, cu deficite imunitare), frecvent pacienţi "foarte grav bolnavi", semne de inflamaţie (leucocitoză, hemocultură) prezenţa granulocitelor, frecvent peste 2.000 celule/µl
  - *encefalită herpetică* (p. 80): modificări psihice semnificative (tulburarea conştienţei, psihosindrom organic), deficite focale (de ex. afazie), leziuni focale evidenţiate de CT/IRM

➢ *tromboza sinusală septică* (p. 52): proces învecinat inflamator, eventual zone de edem circumscrise sau hemoragii prin ex. CT; diferențiere exactă numai după angiografie

Terapie

- **simptomatică**: analgetice/antipiretice (de ex. paracetamol 4 x 500 mg p.o.), aport de lichide, în caz de crize epileptice în antecedente – profilaxia crizelor
- **specifică**: posibil numai în encefalite cu HSV, VZV și CMV (vezi acolo)

Obligația de a anunța: îmbolnăvirea și decesul

2.3.1.2. *Meningoencefalita de vară timpurie (primăvară, vară) (MEVT)*

Epidemiologie

- **risc de infecție** în regiunile endemice 1:100 până la 1:1000 per înțepătură (datele frecvent citate în legătură cu frecvența invulnerabilității (70%) și alte manifestări clinice (30%) se bazează numai pe studii retrospective)
- infecții posibile până la cca 800 m deasupra nivelului mării
- infecții determinate aproape exclusiv prin înțepături de căpușe, până acum nu există nici un indiciu pentru alte insecte

Timp de incubație:7-21 zile, în > 70% derulare cu două vârfuri (stadiul incipient de gripă)

Manifestări clinice: meningită, meningoencefalită, meningoencefalomielită (para- și tetrapareze predominant proximale), meningomieloradiculită (eventual după starea febrilă, cu tablou clinic asemănător nevritei plexale)

Diagnostic: modificări inflamatorii ale LCR și

- în ser: prezența anticorpilor IgM și IgG
- în LCR: sinteză intratecală de anticorpi specifici agentului patogen (la > 70%), p. 389

Terapie: simptomatică

Prognostic

- **meningită**: vindecare totală
- **encefalită**: frecvent sindrom neuroastenic pasager (care durează până la 6 luni), ataxie, tulburări ale auzului și pareze
- **radiculită**: revenirea parezelor în decurs de luni până la ani
- **mielită**: adeseori pareze remanente (asemănătoare poliomielitei)
- **mortalitate**: 1%

Profilaxie

- **vaccin**: virus formalin-inactivat, antigenitate ridicată (anticorpi specifici după a treia doză la 95-99% dintre persoanele vaccinate); revaccinare necesară la 3 ani
- **indicații**: expunere repetată în zone endemice (Bavaria, Baden-Wurttemgerg, Alsacia, Austria, Ungaria, Slovacia, România, Bulgaria, fosta Iugoslavie, Rusia); vaccinare cu precădere iarna
- **reacția la vaccin**: la 10% din cazuri febră ușoară, senzația generală de boală, senzația de tensiune la locul injecției (mușchiul deltoid), în 0,1% reacție meningeală
- **complicațiile vaccinului**: (risc 1:100.000): sigur determină nevrite (cu revenire după 6-8 săptămâni)
- **imunizare pasivă**: eficacitatea s-a demonstrat prin experiențe pe animale, dar este puternic dependentă de doza imunoglobulinei administrate și de intervalul de timp de la începutul infecției, astfel rezultând necesitatea administrării cât mai rapide (în decurs de 48 ore după înțepătură de căpușă) a 0,2 ml hiperimunoglobuline /kgcorp

2.3.1.3. *Infecții cu enterovirus*

Agent patogen: poliovirus tip 1-3, Coxsackievirus A tip 1-24 (A23=Echovirus 9), Coxsackievirus B tip 1-6, ECHO = enteric cytopathic human orphan 0 top 1-34 (E-10 = Reovirus 1, E-28 = Rhinovirus 1A, E34 = varianta Coxsackie A-24), Enterovirus Nr. 68-72 (Enterovirus 72 = virusul hepatitei A)

Epidemiologie: transmitere fecal-orală, frecvent vara târziu și toamna; frecvența depinde de regiune; infecții la copii și tineri < 15 ani de trei ori mai frecvente decât la adulți

Boli predispozante: pacienții cu agammaglobulinemie x-cromozomială sunt predispuși la infecții persistente cu enteroviruși (cu precădere Polyovirus 1-3, Coxsackievirus A15, B3 și viruși ECHO 2, 3, 5, 7, 9, 11, 15, 17-19, 22, 24,25 , 27, 29, 30, 33)

Fiziopatologie

- **înmulțirea virușilor** în zona orofaringiană, având o rezistență relativă la acizi; importantă multiplicare a virușilor în intestinul inferior (enteroviruși)

- **prima viremie** colonizează nodulii limfatici (în special amigdalele şi plăcile Peyer), ficat şi splină; dezvoltarea simptomelor prodromale (manifestări de tip gripal)
- **o nouă viremie,** mai puternică, afectează o mică parte dintre pacienţi – infecţii ale muşchilor, pielii, miocardului, pericardului, pancreasului şi creierului, distrucţii celulare; în sistemul nervos se localizează în celulele cornului anterior, girusul precentral, talamus, hipotalamus, nucleii nervilor cranieni motori şi ocazional cerebel (asemănător cu viruşii MEVT)
- **eliminarea viruşilor** prin anticorpi neutralizanţi; importanţa imunităţii celulare (limfocite-T), nu este suficient clarificată

Tablou clinic

- **timp de incubaţie**: 3-5(2-14) zile
- **evoluţie**:
  - ➢ *asimptomatică*: în infecţii cu poliovirus în 95%, în alte infecţii cu enteroviruşi în 50-80%
  - ➢ *simptomatică*: frecvent necaracteristică (simptomatologie gripală), în sarcină şi stres apar simptome mai grave; frecvent evoluţie bifazică a bolii fază prodromală, fază manifestă), asemănător cu MEVT
- **sindroame neurologice**:
  - ➢ *meningită aseptică*: febră, cefalee, meningism
    - o factor patogen; poliovirus 1-3, viruşi Coxsackie A1-11, 14, 16-18, 22, 24, viruşi Coxsackie B1-6, ECHO-viruşi 1-7, 11-25, 27, 30-33, enteroviruşi 71 (enteroviruşii aparţin celor mai frecvenţi agenţi patogeni ai meningitelor aseptice cu etiologie clarificabilă)
  - ➢ *encefalită*: agitaţie, dezorientare, halucinaţii, sopor, comă, crize epileptice, simptome de focar
    - o factori patogeni: Poliovirus 1-3, Coxsackievirus A2, 4-9, Coxsackievirus B1-6, ECHO-viruşi 2-4, 6,7, 9, 11, 14, 17-19, 25, enterovirus 71, 72
  - ➢ *mielită/radiculită* (poliomielita 9 ICD-10:A80): dezvoltarea rapidă de pareze flaşte (peste noapte), extremităţi inferioare mai frecvent afectate decât cele superioare, distal >proximal
    - o factor patogen: poliovirus 1-3, Coxsackievirus A2-4,6-11,14,16,21, viruşi Coxsackie B1-4, ECHO-viruşi 6,7,9,11,13,14,16,18-20,30,31, enteroviruşi 70, 71
  - ➢ *infecţia cerebeloasă;* ataxie
    - o factor patogen: poliovirus 1,3, Coxsackievirus A2,4,7,9, Coxsackievirus B1-6, ECHO-viruşi 6,9, enteroviruşi 71

Diagnostic:

- modificări inflamatorii ale LCR şi confirmarea agenţilor patogeni:
  - ➢ *serologie*: test de neutralizare cu confirmarea anticorpilor IgM sau după > 2 săptămâni apare o creştere de minim patru ori a titrului anticorpilor IgG şi/sau confirmarea unei sinteze intratecale a anticorpilor, specifică agenţilor patogeni
  - ➢ *izolarea agentului patogen* din LCR (costisitor, cu rezultate numai în primele zile)
  - ➢ *PCR* din LCR

Terapie: simptomatică

Profilaxie (poliomielită)

- **imunizare activă** cu poliovirusi inactivi i.m. sau s.c. (vaccin după metoda Salk)
- **imunizare pasivă** în caz de contact cu nevaccinaţi sau există contraindicaţii pentru vaccinarea activă → încercare cu imunoglobulină standard umană, minim 0,5 ml/kg corp în primele 5 zile după expunere

Obligativitatea anunţării: în cazul suspiciunii, îmbolnăvirii, decesului

2.3.1.4. *Sindrom Post-Polio*

Fiziopatologie: necunoscută; procese imunologice? persistenţă virală ? reimplicarea celulelor afectate iniţial ? miopatie de însoţire?

Tablou clinic: la distanţă (decenii) după poliomielita acută (cel mai adesea în adolescenţă) apar pareze lent progresive şi atrofii ale grupelor de muşchi afectaţi iniţial.

Diagnostic suplimentar: **electromiogramă**: rezistenţă crescută la înţepătură (semn de fibroză), activitate spontană patologică, traseu neurogen (eventual confirmarea potenţialelor gigant).

Diagnostic diferenţial: boli degenerative de corn anterior, boli musculare inflamatorii

Terapie: nu se cunoaşte nici o terapie eficace

Evoluţie: progresivitate este adesea limitată şi nepericuloasă

2.3.1.5. *Encefalita herpetică [122]*

Agent patogen: HSV tip 1 (HSV tip 2 cauzează de regulă meningite)

Tablou clinic

- **simptome importante**: febră, tulburări de conştienţă, deficite focale
- **tulburarea stării de conştienţă** (97-100%), febră (90-95%), modificări de comportament (71-87%), cefalee (74-81%), crize epileptice (62-67%), hemipareze (33-40%), vomă (38-46%)

Diagnostic suplimentar

- **LCR**: 10-500 celule/µl, la început şi granulocitoză, eventual eritrocite (encefalită hemoragică), creşterea albuminei, rareori uşoară reducere a glicorahiei
- **reacţie de polimerizare în lanţ** (PCR) în LCR până la a 5-a zi după începutul bolii, egal pozitivă; apoi rata confirmării scade
- **CT**: hipodensitate sau leziune hemoragică temporală sau frontoorbitală
- **IRM**: modificări uni- sau bilaterale cu localizare temporală sau frontală, în anumite condiţii cu includerea structurilor limbice (girus cingular); T1-hipointens, T2-hiperintens
- **EEG**: între a doua şi a 15-a zi apar unde rapide periodic (la fiecare 2-3 secunde) sau complexul *sharp-slow-wave* fronto-temporal

Diagnostic

- **iniţial**: tablou clinic, leziuni focale în CT/IRM şi reacţie de polimerizare în lanţ (PCR) pozitivă
- **după 2 săptămâni** confirmarea unei sinteze IgG specifice intratecale HSV

Diagnostic diferenţial

- **meningoencefalită virală de altă etiologie**: semne meningeale evidente (deoarece evoluează ca o meningită), fără leziuni focale pe IRM; semne focale neurologice, crize epileptice şi semne de focar pe EEG (posibile)
- **tromboza sinusurilor** (p. 51): profil de risc caracteristic (contraceptive, terapie hormonală, sarcină/lăuzie, deficit AT III, procese de vecinătate inflamatorii), eventual zone de edem circumscrise sau hemoragii în CT; diagnostic exact numai prin angiografie
- **encefalită limbică** (p. 120): evoluţie subacută; pe IRM se evidenţiază extinderea leziunilor până la corpul calos
- **encefalită CMV** (p. 82): aproape exclusiv la pacienţi cu deficite imunitare sau infestaţi cu HIV

Terapie

- **aciclovir** (Zovirax®) 10 mg/kg corp într-o oră i.v. la 8 ore timp de 10-14 zile
  - ➢ *tratament imediat dacă există o suspiciune*
  - ➢ *efecte secundare*:
    - o doză nefrotoxică, deci redusă în caz de insuficienţă renală; cuvântul de ordine: SLOW (încet) (indicaţie strictă, aplicaţie i.v. lentă, aport regulat de lichide, controlul regulat al creatininei)
    - o necroză în cazul injecţiilor paravenoase
    - o SNC: psihoze, crize epileptice

2.3.1.6. *Zoster (Herpes Zoster)*

Agent patogen: virusul varicela-zoster (VZV); reactivarea unei infecţii latente

Factori predispozanţi: boli consumptive, imunosupresie, febră, expunere UV

Tablou clinic

- **radiculită**: manifestare clinică tipică cu dureri segmentare şi radiculare precum şi tulburări de sensibilitate; mai târziu frecvent pustule în unul sau mai multe dermatoame ale trunchiului sau extremităţilor >> extremităţi, rareori deficite motorii, ocazional febră
- **mielită**: ocazional febră, dureri radiculare, tulburări progresive de sensibilitate şi parapareze, pustule, frecvent fără erupţii dermatologice
- **encefalită**: mai rar encefalită de trunchi cerebral sau emisferică, afectare cerebeloasă
- **forme deosebite**:
  - ➢ *zoster oftalmic*: afectarea primului ram (oftalmic) al nervului trigemen
    - o complicaţii: keratită, irită, nevrită optică, angeită granulomatoasă a SNC
  - ➢ *zoster otic*: pustule în urechea externă
    - o complicaţii: deficite ale nervilor cranieni VII şi VIII, pierderea auzului, tinitus, vertij
  - ➢ *vasculită indusă de v. zoster*: cu infarctizări ulterioare, parţial hemoragice → crize epileptice, tulburări de conştienţă, deficite focale [11]

Diagnostic suplimentar

- **LCR**: pleiocitoză limfocitară (5-200 celule/µl), facultativ sinteză IgG intratecală
- **diagnostic etiologic**:
  - *serologic*: confirmarea unei sinteze de anticorpi VZV specific intratecal (→ p. 389)
  - *reacție de polimerizare în lanț (PCR)*
  - *anticorpi IgA* specifici, VZV măriți în ser ca dovadă a reactivării VZV
- **căutarea unei neoplazii oculte**

Diagnostic clinic: numai în caz de dubiu diagnostic în baza agentului patogen

Terapie

- **indicație [888]**:
  - *pacienți imunosuprimați* (condiționați de terapie, boală de fond malignă, infecție HIV)
  - *altele*: zoster în zona capului, boală cutanată extinsă (>1 segment) cu leziuni hemoragice, atacarea mucoasei, vârsta peste 50 de ani
- **începerea terapiei**:
  - *dacă este posibil, în intervalul de 72 de ore* după debutul simptomatologiei epidermice
  - *începerea terapiei după mai mult de 72 de ore* are încă sens dacă sunt vizibile pustule proaspete, semnele implicării unor mucoase, zona zoster oftalmică și otică, la pacienți imunosuprimați
- **terapeutică**:
  - *în leziuni zosteriene cutanate* echivalarea substanțelor numite mai jos
  - *la dureri zosteriene acute și pentru evitarea unei nevralgii zosteriene* un efect semnificativ mai bun îl au famciclovir și valaciclovir în comparație cu aciclovir (oral)
- **dozarea și durata tratamentului [888]**:

Virostatice	Dozare adulți	Durata tratamentului
Aciclovir (Zovirax) i.v. - *cazuri necomplicate la pacienți > 50 de ani* - pacienți imunosupresivi	 3 x 5 mg/kg corp 3 x 10 mg/kg corp	Minim 5 zile
Aciclovir (Zovirax 800) p.o.	5 x 800 mg	5-7 zile
Brivudin (Helpin)	4 x 125 mg	5 zile, cazuri grave până la 10 zile
Famciclovir (Famvir Zoster)	3 x 250 mg	7 zile
Valaciclovir (Valtrex)	3 x 1000 mg	7 zile

- **terapia adjuvantă**: steroizii (de ex. prednisolon 50 mg/zi) scurtează faza durerilor zosteriene acute, dar totuși nu au o influență sigură asupra dezvoltării unei nevralgii ulterioare
  - *pericolul unei generalizări* a VZV sub steroizi se evaluează diferit, dar sub virostatice este foarte redus [36]
- **terapia nevralgiei zosteriene**: → p. 326

Complicații: **dezvoltarea unei nevralgii zosteriene**: (→ p. 326), de aici rezultând profilaxia precoce

Prognostic: sub terapie antivirală (la timp), mult mai favorabil [537]

2.3.1.7. *Encefalita citomegalică (encefalita cu CMV)*

Fiziopatologie: infecție oportunistă în cazul imunosupresiei

Tablou clinic

- **la pacienții HIV**: adesea complex SIDA-demență; tulburări amnezice și cognitive, rareori crize epileptice sau deficite focale, ocazional radiculită
- **la pacienți imunocompetenți**: meningoencefalită, radiculomielită, poliradiculită

Diagnostic suplimentar

- **IRM**: leziuni hiperintense perivascular și meningeal
- **diagnostic etiologic**:
  - *cultură de viruși* din LCR sau urină (10-14 zile)
  - *reacția de polimerizare în lanț (PCR)* din LCR și EDTA sangvin
  - *sinteză IgG specifică intratecală, specifice CMV* (→ p. 389)
- fund de ochi: retinită virală citomegalică

Diagnostic: tablou clinic și confirmarea agentului patogen

Terapie

- **ganciclovir** (Cymeven) = alegerea 1; 10 mg/kg corp/zi în 2 doze timp de 1 oră i.v. pentru 3 săptămâni

- **foscarnet** (Foscavir) = a 2-a alegere : 2 x 90 mg/kg corp/zi i.v. timp de 3 săptămâni
- **combinaţie de ganciclovir şi foscarnet** drept ultima alegere

2.3.1.8. *Encefalita rujeolică acută*

Generalităţi: apariţia în decurs de o săptămână după debutul exantemului; frecvenţă 1:1000 infecţii rujeolice
Anatomie patologică: hemoragii şi staze venoase, infiltraţii perivasculare şi demielinizări, corpusculi incluşi
Patogeneză: diferite mecanisme patologice: encefalită acută cu incluzii, cu reacţii inflamatorii blânde, pierdere perivenoasă redusă de mielină şi confirmare rară de virus rujeolic în ţesuturile cerebrale; encefalită alergică acută fără confirmare de virus cu inflamaţie exprimată şi demielizare; dovezi indirecte pentru o evoluţie alergică rezultă din omologia secvenţială parţială dintre proteina C a rujeolei şi proteina bazică a mielinei (PBM)
Tablou clinic: adesea după febră şi scăderea exantemului: crize epileptice, mişcări coreiforme, hemiplegii acute, ataxie, parapareze, bizarerii comportamentale (iritabilitate, ţipete excesive, tulburări de somn)
Diagnostic suplimentar

- **CT, IRM**: fără model specific de leziune; în stadiul acut pe IRM sunt totuşi leziuni hiperintense în T2
- **serologie**: titru mărit al anticorpilor IgM şi IgG faţă de virusul rujeolei
- **LCR**: pleiocitoză, proteinorahie crescută, sinteză intratecală a anticorpilor specifici rujeolici (p. 389)

Diagnostic: tablou clinic în asociaţie cu exantemul rujeolic (rareori encefalită şi înainte de exantem), confirmarea de anticorpi
Terapie: nu există un tratament sigur antiviral; steroizii, cu toată geneza autoimunologică presupusă, fără efect cert
Prognostic: sechele: (20-30%); epilepsie, bizarerii comportamentale, surditate, hemi/paraplegii; evoluţie letală (5-15%)

2.3.1.9. *Encefalita rujeolică cu incluzii (encefalită rujeolică subacută)*

Factori predispozanţi: deficite imunitare (limfom, leucemie), 1-6 luni după expunerea/infectarea rujeolică (1:1000)
Anatomie patologică: tumefieri macroscopice edematoase ale creierului, hemoragii subarahnoidiene; microscopic multiple necroze cu infiltraţii de neutrofile; gliază, celule epiteliale gigantice, corpusculi cu incluziuni eozinofile, intranuclear şi intracitoplasmatic în neuroni şi celulele gliale; contrar encefalitei acute rujeolice, infiltrat perivenos redus de limfocite sau demielinizări
Patogeneză: în raport de replicaţie defectuoasă a virusilor rujeolici cu sinteză redusă de mRNS pentru proteina înfăşurătoare (H, F) şi multiplicare semnificativ mai lentă a virusilor
Tablou clinic: adesea fără exantem de rujeolă în antecedente, iniţial letargie progresivă, febră, astenie, tonalitate scăzută a vocii, apoi în evoluţie deficite generalizate şi focale (între altele şi epilepsia parţială continuă), tulburare progresivă a conştiinţei
Diagnostic suplimentar

- **serologie**: rareori semnificativă deoarece poate lipsi o creştere specifică a anticorpilor
- **LCR**: adesea neconcludent, ocazional pleiocitoză uşoară, proteinorahie crescută şi sinteză IgG intretecală
- **imagistică** (CT/IRM): rezultate nespecifice; atrofii corticale, zone cu semnal hiperintens pe IRM (nucleul caudat, cortex frontal/parietal/temporal, cerebel)
- **EEG**: încetinire a ritmului de bază
- **biopsie cerebrală**: la pacienţi imunosuprimaţi (cu precădere cu leucemie limfatică acută) cu:
  - rujeolă sau expunere la rujeolă 1-2 luni înainte
  - deficite focale afebrile rezistente la terapie (± generalizare) şi
  - lipsa modificărilor inflamatorii în LCR (care ar clarifica deficitele)

Diagnostic

- **suspiciune**: rujeolă sau expunere la rujeolă în anamneză, tablou clinic cu crize epileptice rezistente la terapie şi noi tulburări de vorbire
- **definitiv**: este posibilă numai prin biopsie cerebrală (cultură de agenţi patogeni, hibridizare in-situ)

Terapie: nu se cunoaşte nici o terapie cauzală
Evoluţie: letală în puţine săptămâni sau luni

2.3.1.10. *Panencefalită sclerozantă subacută (PESS) (leucoencefalita-van Bogaert)*

Epidemiogie: sunt afectaţi cu precădere copiii şi tinerii sub 18 ani cu infecţie rujeolică înainte de al 2-lea an de viaţă; risc 1:1.000.000: M : F = 2 : 1

Anatomie patologică: tablou variabil cu degenerarea celulelor neuronale, infiltrate celulare perivasculare, parenchimatoase compuse din limfocite şi macrofage; focare de demielinizare şi glioză; corpusculi cu incluziuni eozinofile (Cowdry) = virus rujeolic incomplet în oligodendrocite

Patogeneză: infecţie persistentă cu un virus rujeolic incomplet? imunitate celulară şi umorală modificată ? expresie modificată a proteinelor virale ?

Tablou clinic: deficite intelectuale (bizarerii comportamentale, amnezie, iritabilitate), crize epileptice, mioclonii, distonii, ataxie, coreoatetoză, spasme, tulburări vizuale (prin coreoretinită), rigiditate de decerebrare

Diagnostic suplimentar

- **EEG**: activitate δ periodică paroxistică (complexe Radermecker)
- **LCR**: pleiocitoză şi proteinorahie – nesemnificative, index IgG, index anticorpi-antirujeoloşi semnificativ mărit (p. 389), benzi oligoclonale de IgG specifice rujeolei

Diagnostic: EEG şi fie index-anticorpi-antirujeoloşi mărit fie benzi oligoclonale specifice rujeolei în LCR

Diagnostic diferenţial: leucodistrofii, boală Schilder

Terapie: nu se cunoaşte nici o terapie cauzală şi eficientă

Evoluţie: letală în decurs de 1-3 ani (minim 6 săptămâni; maxim 10 ani)

2.3.1.11. *Turbarea (Rabia, Lyssa) [307, 697]*

Epidemiologie

- zooantroponoză, endemică în lume, în Germania foarte rar; ţări în care nu au mai fost diagnosticate cazuri de turbare: Marea Britanie, Islanda şi Cipru
- rezervoare animale de viruşi: vulpi, porci mistreţi, cerbi, jderi, nevăstuici, rozătoare şi lilieci
- transmitere la oameni în 75% din cazuri prin muşcături de câine

Patogeneză: aderarea viruşilor prin intermediul glicoproteinei G la receptorii de acetilcolină → înmulţirea viruşilor în celulele musculare →migrare prin intermediul plăcii neuromusculare → nerv periferic → corn anterior → o nouă înmulţire → extindere în continuare prin contact celulă-celulă → prin sistemul nervos autonom migrarea viruşilor spre glanda salivară

Anatomie patologică

- vulnerabilitate deosebită a neuronilor sistemului limbic; la început numai puţine infiltrate inflamatorii, mai târziu semnele unei encefalite virale cu agregarea microgliei, neuronofagie şi infiltrate perivasculare de limfocite
- caracteristic: corpusculii negri = incluziuni bazofile, intracitoplasmatice în neuroni mari = locul replicării viruşilor
- eliminarea viruşilor prin anticorpi neutralizanţi, răspuns celular imun şi sinteză crescută de γ - interferon şi IL-1a

Tablou clinic

- **timp de incubaţie**: 1-2 luni (în cazuri extreme 1 săptămână până la 6 ani)
- **faza prodromală**: prurit, dureri şi parestezii la locul (vindecat) muşcăturii, semne nespecifice ale unei infecţii gripale, apoi în evoluţie agresivitate deosebită (furie) cu hidrofobie, spasm muscular inspirator cu sau fără laringospasm dureros şi contracţii ale muşchiului sternocleidomastoidian, hipertonia trunchiului şi contracţia musculaturii feţei cu deschiderea gurii; stări episodice de agitaţie cu halucinaţii
- **facultativ**: meningism, deficite ale nervilor cranieni (III, IV, VII, IX –XII), semne piramidale, fasciculaţii, dereglări vegetative
- **furie "liniştită" sau absentă** în cazul formelor cu evoluţie spinală; pareze hipotone ale extremităţilor, paralizia căilor respiratorii, tulburări de deglutiţie, tulburări de conştienţă

Diagnostic suplimentar

- **izolarea agenţilor patogeni**: din salivă, LCR şi urină
- **prezenţa anticorpilor**: titru în creştere în decurs de 2 săptămâni
- **EEG**: încetinirea ritmului de bază, precum şi faze de supresie
- **LCR**: facultativ proteinorahie uşoară şi pleiocitoză

Diagnostic: tablou clinic şi confirmare de agenţi patogeni

Diagnostic diferenţial

- encefalită herpetică simiană prin muşcătură de maimuţă la personalul de laborator expus

- tetanos, intoxicație cu neuroleptice
- **furie "liniștita"**: poliradiculită Guillain-Barré, poliomielită, porfirie hepatică acută

Terapie: sedare puternică, respectiv analgezie, terapie simptomatică

Profilaxie

- **profilaxie înainte de expunere**: la persoane cu risc mare de expunere 3 x 0,1 ml i.m. sau s.c. în zilele 0,7,28
- **profilaxie după contact infectant posibil**:
  - ➢ *în mușcături care au penetrat pielea, contaminarea mucoaselor cu salivă (grad III)*:
    - o curățarea locală a rănii: mai întâi cu săpun sau detergenți, apoi cu alcool 70%
    - o imunizare activă cu câte o doză de vaccin de cultură celulară în zilele 0, 3, 7, 14, 28, 90
    - o imunizare pasivă: 1 x cu 20 UI/kg corp imunoglobulină autologă contra turbării (cu jumătate din doză se infiltrează rana, iar a 2-a jumătate în mușchiul fesier contralateral) dacă este posibil în primele 72 de ore
  - ➢ *în caz de eroziuni ale pielii, traumatisme epiteliale nehemoragice, lingerea pielii neintacte (grad II)*: imunizare activă
  - ➢ *în caz de atingere a animalelor, lingerea pielii intacte (grad I)*: nu este necesar vaccin

Evoluție: boala clinică determină mortalitate foarte mare, cea mai ridicată fiind în cazul mușcăturii în zona capului

2.3.1.12. *Infecții HIV/AIDS*

Stadii

- **I infecție acută**, clinic cu mononucleoza
- **II faza letală** (5 luni până la un an): serologie pozitivă, asimptomatic
- **III sindrom cu limfadenopatie**
- **IV HIV/AIDS**
  - ➢ *IVa*: febră, scădere ponderală, diaree
  - ➢ *IVb*: manifestări neurologice
  - ➢ *IVc*: infecții oportuniste
  - ➢ *IVd*: neoplazii secundare
  - ➢ *IVe*: evoluții imprevizibile

Manifestări neurologice: privire de ansamblu

- **manifestări HIV primare (stadiul IVb)**:
  - ➢ *meningită HIV acută/meningoencefalită*
  - ➢ *meningită cronică HIV*
  - ➢ *mielopatie HIV*
  - ➢ *neuropatie periferică*
  - ➢ *miopatie HIV*
- **infecții oportuniste (stadiul IVc)**:
  - ➢ *toxoplasmoză SNC*
  - ➢ *meningite fungice* (p. 103) și abcese cerebrale (p. 93): criptococcoze, aspergiloză, histoplasmoză, candidoză
  - ➢ *meningite bacteriene*: (p. 90) și abcese cerebrale (p. 93): Mycobacteryum tuberculosis și avium, Trepomena pallidum, Listeria monocytogenes, Norcadia asteroides
  - ➢ *sindroame virale*: leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP), meningoencefalite sau mielite, provocate de viruși Herpes (Herpes simplex, varicela-Zoster (VZV), virus Citomegalic virus Epstein-Barr), virus Zoster
- **neoplazii (stadiul IVd)**:
  - ➢ *limfom primar al SNC* (p. 133)
  - ➢ *sarcom Kaposi metastatic*
- **complicații cerebrovasculare (stadiul IVe)**:
  - ➢ *infarct embolic în endocardită*
  - ➢ *infarct hemoragic indus de trombocitopenie imunitară*
  - ➢ *arterită cerebrală parainfecțioasă*: Treponema pallidum, Pseudomonas aeruginosa

Manifestări neurologice: singulare

- **meningită/meningoencefalită acută HIV**:

- *tablou clinic*: cefaleea este simptomul de bază, pareze ale nervilor cranieni, rareori psihosindrom cerebroorganic acut (p. 16), crize epileptice, tulburări de conștiență
- *diagnostic suplimentar*: serologie HIV (la început adesea negativ; după 6 săptămâni se repetă), confirmarea antigenului în LCR și ser, LCR-pleiocitoză (< 200/µl), proteinorahie (p. 389)
- *diagnostic*: tablou clinic, modificări de LCR și confirmare de antigen în LCR
- *diagnostic diferențial*: meningită criptococică (confirmare de antigen în LCR), encefalită herpetică (adesea stare de fapt univocă, CT după 3 zile)

• **meningita cronică HIV**:
- *tablou clinic*: cefalee, deseori fără febră și meningism, pareze ale nervilor cranieni
- *diagnostic*: pleiocitoză LCR și index de anticorpi specifici HIV crescuți (p. 389)
- *diagnostic diferențial*: meningite prin criptococi, enteroviruși, virușii parotiditei epidemice, VZV și HSV

• **encefalopatie HIV (AIDS Dementia-Complex) [464]**:
- *anatomie patologică*: encefalită multifocală cu celule gigantice, cu precădere în punte, ganglioni bazali; leucoencefalopatie progresivă difuză, cu precădere în cortexul frontal și sistemul limbic; encefalopatie spongiformă
- *patogeneză*: apoptoza celulelor neuronale, posibili mediatori ai citolizei: IL-1β, TNF-α, INF-γ, oxid de azot, gp 120
- *tablou clinic*: latent: psihosindrom cerebroorganic, tulburări cognitive, psihoze (10%), nesiguranță la mers, incontinență, tulburări piramidale/extrapiramidale, tulburări de oculomotricitate (sacadarea urmăririi cu privirea, tulburări de convergență, reducerea-OKN)
- *diagnostic suplimentar*:
  - potențiale evocate somatosenzitive (PES): întârziate precoce
  - IRM%; atrofie, hiperintensități periventriculare
- *diagnostic*: situația neurofiziologică, confirmarea unei sinteze IgG specifice HIV intratecale (p. 389) și excluderea unei infecții oportuniste (de ex. LMP)

• **mielopatie HIV**:
- *anatomie patologică*: mielopatie vacuolară, cu precădere sunt lezate cordoanele posterioare și laterale, rar reacție inflamatorie
- *diagnostic suplimentar*:
  - IRM: în anumite condiții edem al măduvei dorsale
  - LCR: în anumite condiții pleiocitoză, proteinorahie crescută, indexul anticorpilor specifici HIV crescut (p. 389)
- *diagnostic*: tablou clinic și confirmarea unui index crescut al anticorpilor specifici HIV
- *diagnostic diferențial*: mielită HSV, CMV (evoluție mai rapidă); fund de ochi: retinita CMV

• **HIV-Polineuropatie**
- *polineuropatie inflamatorie demielizantă*: în stadiul I și II al bolii SIDA
  - diagnostic de laborator: hipergamaglobulinemie policlonală, serologie hepatică B-pozitivă, tulburare de barieră hemato-encefalică, pleiocitoză limfocitară
  - evoluție și terapie: ca la sindromul Guillain-Barré (p. 250)
- *poliradiculopatie progresivă inflamatoare*: în stadiul III al bolii SIDA
  - etiologie: neclarificată; infecție CMV? Atac direct HIV ?
  - simptome: sindrom de coadă de cal cu tulburări sfincteriene
  - diagnostic suplimentar: EMG: VCN ușor micșorată, latența undelor F mărită; LCR ca la polineuropatie inflamatoare demielinizantă
  - terapie: la etiologie CMV ganciclovir
- *mononeuritis multiplex*: în stadiul III și IV al bolii SIDA
  - simptome: vasculită necrozantă
  - diagnostic diferențial: nevralgie zosteriană, leziuni ale plexurilor prin limfoame, neuropatii la abuz de droguri i.v.
  - evoluție: stagnare sau evoluție către polineuropatie distal-simetrică dureroasă
- *polineuropatie distal-simetrică dureroasă*: în stadiul III și IV al bolii SIDA la 30-40%
  - patologie: degenerare axonală
  - evoluție : progresivă
  - terapie : Prednisolon 50-100 mg/zi [81]

- **miopatie-HIV**:
  - *tablou clinic*: ca în polimiozită
  - *diagnostic*: biopsie musculară (necroze ale fibrelor musculare, necroze ale endomisiului şi perivasculare)
  - *diagnostic diferenţial*: miopatie indusă de zidovudin (Retrovir ®)
  - *terapie*: prednisolon 1mg/kg corp, după câteva săptămâni, terapie de întreţinere cu 20 mg/zi

Diagnostic diferenţial clinic

- **encefalită**: HIV, HSV tip 1, CMV, VZV, toxoplasmoză, virus-JC (Jacob-Creutzfeldt)
- **meningită**: HIV, criptococoze, micobacterii atipice
- **mielită**: HIV, HTLV-1, CMV, VZV, HSV tip 1-2
- **abces cerebral**: toxoplasmoză, candida, aspergiloză, listerioză, micobacterii atipice

Diagnostic diferenţial paraclinic:

- **leziuni focale în CT**:
  - fixatoare de substanţă de contrast: toxoplasmoză (50-70% fixatoare), limfoame (75-90% fixatoare)
  - nefixatoare de substanţă de contrast: LMP (10-22%), limfom (10-25%)
- **LCR**:
  - fără pleiocitoză: encefalopatie HIV, PLM, toxoplasmoză
  - pleiocitoză uşoară: limfom SNC, toxoplasmoză
  - pleiocitoză semnificativă: meningită criptococică, infecţii virale şi bacteriene
  - sinteză IgM intratecală: limfom cerebral, infecţii oportuniste

Terapie [799]

- **indicaţie**:
  - *infecţii HIV simptomatice*: indicaţie terapeutică la toţi pacienţii
  - *infecţii HIV asimptomatice*: $CD4^+$-T număr de celule < 500ul: îngrijirea poate începe la numărul de celule $CD4^+$- T stabil de 350-500/ul şi viremie plasmatică continuu < 5.000-10.000 copii/ml
  - *infecţii HIV asimptomatice*: $CD4^+$-T >500/ul: indicaţie de terapie la < 30.000-50.000 copii ARN/ml sau număr de celule $CD4^+$-T rapid descrescătoare, terapia se indică la > 5.000-10.000 copii ARN/ml
- **analogi nucleozidici**:

Substanţă	Combinaţie posibilă cu
Zidovudin (AZT, ZDV; Retrovir®-cps., soluţie i.v.) 2x250, 3x200 mg/zi	Ddl, ddC, 3TC, inhibitori de protează, Nevirapin
Didanosin (ddl;Videx®tbl.2x200mg/zi)	AZT,d4T, inhibitori de protează, Nevirapin
Zalcitabin(ddC;Hivid®tlb.3x0,75mg/zi)	AZT, inhibitori de protează
Stavudin(d4T;Zerit®tbl.2x20-40mg/zi)	3TC,ddi, inhibitori de protează
Lamivudin (3TC;Epivir®tbl.2x150mg/zi	AZT;d4T,ddl, inhibitori de protează

- **Inhibitori de protează**:

Substanţă	Combinaţie posibilă cu
Saquinavir (Ro-31-8959; Invirase cps. 3 x 600 până la 3 x 2400 mg/zi)	Ritonavir (2 x 400 mg), Nelfinavir, Analog nucleozidic
Ritonavir (KBT; Norvir cps. 2 x 600 mg)	Analog nucleozidic, Saquinavir
Indinavir (MK-639; Crixivan cps. 3 x 800 mg)	Analog nucleozidic
Nelfinavir (AG1343; Viracept S.U.A., tbl. 3 x 750 mg/zi)	Analog nucleozidic, Saquinavir

2.3.1.13. *Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)*

Agent patogen: **Viruşi Papova**: virus-JC (infestare: > 75%), SV40 (infestare: 3%)
Factori predispozanţi: SIDA, boli limfo/mieloproliferative (leucemie limfatică cronică, boala Hodgkin, limfoame non-Hodgkin), imunosupresie (în special după transplanturi), rareori alte boli maligne
Anatomie patologică:

- **predilecţie**: de localizare macroscopică: parieto-occipital
- **caracteristici histologice**: demielinizări multifocale, nuclei celulari măriţi hipercromi în oligodendrocite, astrocite mărite cu nuclei hipercromi; confirmare de virus JC în nucleii oligodendrocitelor

Tablou clinic:

- **simptome importante**: demenţă care avansează rapid asociată cu semne neurologice de focar

- **mono-, hemipareze**: (52%), rareori şi tetrapareze, ataxie a trunchiului şi extremităţilor (32%), tulburări de vedere (22%): hemianopsie şi anopsie în cadran-omonime, cecitate corticală, agnosie vizuală şi alexie, tulburări de vorbire (10%), ocazional sindrom cefalalgic, vertij şi tulburări de sensibilitate

Diagnostic suplimentar:

- **IRM**:
  - intensităţi de semnal distribuite asimetric mai ales parieto-occipital
  - trunchi cerebral şi cerebel neafectate
  - diagnostic diferenţial IRM: toxoplasmoză, boala Binswanger, multiple infiltraţii limfomatoase
- **EEG**: lent (nespecific)
- **LCR**: neconcludent (titru anticorpi specific (vezi p. 389) evaluabil numai la diferenţă mare faţă de titrul serului), PCR pe virus JC

Diagnostic: apartenenţă la un grup de risc (vezi mai sus), constatare IRM şi PCR în LCR

Diagnostic diferenţial:

- **demenţă SIDA**: exprimare mai semnificativă a demenţei, evoluţie mai lentă, deficite focale neurologice rare; modificări semnificative în LCR; pleiocitoză, sinteze IgG intratecale specifice HIV
- **encefalită-CMV**: (p. 82): Localizarea leziunilor cu precădere periventricular, în centrul semioval şi subependimar

Terapie: nu se cunoaşte nici o terapie raţională, in vitro s-a semnalat efectul Cytarabin (ARA-C) (sunt proiectate studii de terapie în acest sens)

Evoluţie: final letal la cca 4 luni de la începutul simptomatologiei clinice, în cazuri excepţionale există şi durate mai lungi de supravieţuire (până la câţiva ani)

2.3.1.14. *Afectările cerebeloase*

Boli cauzale:

- paraneoplazice: → p. 122
- **condiţionate de agenţi infecţioşi**: VZV, Literiose, virus-MEVT, virus-Epstein-Barr, viruşi gripali, paragripali, polio, Coxsackie-, Herpes simplex-, citomegalic

Tablou clinic [396]:

- faza prodomală: **zile până la 8 săptămâni**
- **simptome cerebeloase**: ataxie la mers şi în statică (100%), tulburări de oculomotricitate (sacadarea urmăririi cu privirea, reducerea nistagmusului opsoclonic, diminuarea reflexelor vestibulo-oculare), nistagmus în direcţia privirii, hipermetrie sacadată), ataxia braţelor, dizartrie

Diagnostic suplimentar:

- **LCR**: în funcţie de etiologie; uşoară proteinorahie şi pleiocitoză, ocazional sinteză IgG intratecală
- **IRM**: la debut – frecvent neconcludent
- **serologie**: (căutarea agenţilor patogeni)
- **căutarea auto-anticorpilor**: (afectarea cerebeloasă paraneoplazică, p. 122)
- **căutarea anticorpilor**: (înainte de toate carcinom mamar, carcinom ovarian)

Diagnostic: tablou clinic şi excluderea altor cauze ale unei ataxii cerebeloase subacute (vezi mai jos)

Diagnostic diferenţial:

- **factori toxici**: alcool, antiepileptice, benzodiazepine, barbiturice, citostatice, lithium, nitrofurantoin, metale grele, diluanţi
- **hipotireoză, deficit de vitamina E**

Prognostic:

- **vârsta < 60 de ani**: remisiune completă în decurs de 3-30 săptămâni
- **vârsta > 60 de ani**: frecvent, ataxia persistă (mai ales în paraneoplazii)
- **în afectarea cerebeloasă paraneoplazică şi după extirparea tumorilor**: rareori simptomatologia involuează

2.3.1.15. *Boli neurologice în relaţii de dependenţă în timp de vaccinări*

Afecţiune neurologică	Incidenţă estimată la 100.000 vaccinări	Mecanism patogenic	
		Vaccin cu substanţă moartă	Vaccin cu substanţă vie
Epilepsie	1000	Febră la boala vaccinului	

Afecțiune neurologică	Incidență estimată la 100.000 vaccinări	Mecanism patogenic	
		Vaccin cu substanță moartă	Vaccin cu substanță vie
Mononeuritis inclusiv nervi cranieni	?	Complex imuno-inflamator generat de agresarea mielinei	
Polineuropatii	1,6	Includerea probabilă a unei reacții autoimune împotriva proteinei mielinice	
Sindrom Guillain-Barré	2,5	Activarea limfocitelor-T autoagresive și macrofagelor	
Poliomielită	0,01	Nu apare	Lezarea neuronilor prin polioviruși
Meningită/encefalită	0,1	necunoscută	Inf. viral directă sau reacție imuno-logică patologică (Molecular Mimicry)
Puseu de SM	necunoscut	Activarea nespecific a limfocitelor-T autoagresive	

Cauzalitate [653, 787]:

- **criterii ale unei interdependențe între vaccinare și simptome neurologice [787]:**
  - *interval de timp*: 7-21 zile (maxim 5 zile până la 6 săptămâni)
  - *plauzibilitate biologică* : (mecanisme lămuritoare)
  - *observații epidemiologice* de importanță diferită:
    - importanță scăzută: cazuri singulare, serii de cazuri, studii descriptive necontrolate
    - importanță medie: studii clinice prospective controlate placebo
    - importanță mare: studii clinice prospective controlate placebo
- **împărțirea probabilității** unei relații cauzale între vaccinare și simptomele neurologice:
  - *grad 1 – nici o relație*: un rezultat nedorit care nu apare într-o relație suficientă de timp cu administrarea preparatului sau la care nu s-a putut preciza concentrația preparatului (concentrația de anticorpi) care nu urmărește modelul de reacție cunoscut și care prin caracteristicile cunoscute ale stării clinice a celui cercetat sau formele alternative de terapie poate fi clarificat; nu există cazuri asemănătoare comunicate
  - *grad 2 – improbabil*: un rezultat nedorit, care apare într-o relație temporală cu administrarea vaccinului sau la care s-a putut preciza concentrația preparatului, care nu urmărește modelul de reacție cunoscut și care prin caracteristicile stării clinice a celui cercetat sau formele alternative de terapie poate fi clarificat; dovezile sunt inadecvate pentru a accepta o legătură cauzală sau a infirma (cel puțin un caz asemănător); criteriile biologice nu sunt suficiente pentru a dovedi relația
  - *grad 3 – posibil*: un rezultat nedorit care nu apare într-o relație suficientă de timp cu administrarea preparatului sau la care nu s-a putut preciza concentrația acestuia; care urmărește modelul de reacție cunoscut și care prin caracteristicile cunoscute stării clinice a celui cercetat sau formele alternative de terapie poate fi clarificat; dovezile pledează pentru o negare a legăturii cauzale; o relație între vaccinare și posibile reacții secundare nu s-a analizat într-un studiu suficient de mare (sau metanalize ale mai multor studii); motivele pentru o relație cauzală au pondere mică față de rezultatul studiului
  - *grad 4 – probabil*: un rezultat nedorit care nu apare într-o relație suficientă de timp cu administrarea preparatului sau la care nu s-a putut preciza concentrația preparatului, care urmărește modelul de reacție cunoscut și care prin caracteristicile stării clinice a celui cercetat sau formele alternative de terapie poate fi clarificat; care a fost confirmat prin aceea că la întreruperea administrării medicamentului a apărut o îmbunătățire; dovezile pledează mai degrabă pentru o legătură cauzală (observațiile comunicărilor individuale sau studiile epidemiologice dau mai multe indicații în favoarea decât împotriva unei legături)
  - *grad 5 – definitiv*: un rezultat nedorit care nu apare într-o relație suficientă de timp cu administrarea preparatului sau la care nu s-a putut preciza concentrația acestuia, care la administrare urmărește modelul de reacție cunoscut și care prin caracteristicile stării clinice a celui cercetat sau formele alternative de terapie nu poate fi clarificat și care este confirmat prin aceea că la întreruperea administrării medicamentului a apărut o îmbunătățire; la repetare apare din nou; dovezile motivează o legătură cauzală (studii epidemiologice și/sau comunicări de cazuri individuale întăresc o legătură cauzală clară, credibilitatea biologică fiind dovedită)

Simptome singulare/îmbolnăviri:

- **crize epileptice:**
  - *premisă*: apariția în decurs de 72 de ore după vaccinare; prezența a minim două alte crize epileptice afebrile în decurs de 12 luni
  - *crize epileptice*: după vaccinul de rujeolă/oreion: probabil nu există nici o corelație (categoria 2)
  - *diagnostic diferențial*: prima manifestare a unei epilepsii, encefalite de alte etiologii, tumori

- **mononevrita**: apariţia până la maxim 4 săptămâni după imunizare: în tetanos şi difterie: probabil nici o corelaţie cauzală (categoria 2) [787], la MEVT probabil există o corelaţie
- **nevrita plexală**: apariţia până la max. 4 săpt. după imunizare sau administrare de imunoglobuline
  - *tetanos şi difterie*: probabil legătură cauzală (categorie 4) [787]
  - *MEVT*: probabilă corelare cauzală
- **meningită**: în oreion; risc în funcţie de populaţie 1/10.000 până la1/1.000.000 [653]; datele existente pledează mai degrabă corelaţii (categoria 3) [787]
- **encefalită**:
  - *varicelă, oreion, rujeolă*: probabil fără o legătură cauzală (categoria 2) [787]
  - *tetanos, difterie*: datele care stau la dispoziţie pledează mai degrabă împotriva unei interdependenţe (categoria 3) [787]
- **mielită**:
  - *poliomielită*: vaccin viu, probabil fără o corelaţie (categoria 2) [787]; vaccin mort: până acum nici o corelaţie cauzală (categoria 1) [787]
  - *hepatită B*: probabil fără o corelaţie (categoria 2) [787]
- **sindrom Guillain-Barré**:
  - *tetanos*: corelaţie cauzală probabilă (categoria 4) [787]
  - *rujeolă, oreion*: nici o corelaţie cauzală probabilă (categoria 2) [787]
  - *poliomielită*: vaccin viu: probabilă relaţie cauzală (categoria 4) [787] risc: cca 0,3/100000 vaccinări în intervalul primelor 6 săptămâni (interval de timp probabil)
  - *hepatită B*: fără o corelaţie probabilă (categoria 2) [787]

Diagnostic suplimentar [244, 653, 787]:

- **anamneză**: evoluţia rezultatelor în timp (între a 5-a zi şi 6 săptămâni după vaccin, reexpunere ?), reacţii locale ale vaccinului, anamneza medicamentelor şi drogurilor (alcool), boli de metabolism, anamneza de familie
- **diagnostic de laborator pentru excluderea altor boli**:
  - *imunologie*: imunoglobuline cantitative incl. IgE, imunelectroforeză, analize complementare, factori reumatici, anticorpi antinucleari, de la caz la caz confirmarea complexului imun
  - *serologie*: confirmarea specifică a anticorpilor împotriva agentului de vaccinare (creştere de 4 ori a titrului după 2 săptămâni), gripă A, B, paragripă 1-3, adenoviruşi, virusul rujeolei, virusul Varicella-Zoster, MEVT, Borellia burgdorferi, Mykoplasma pneumoniae, Listeria monocytogenes, Toxoplasma gondii
  - *LCR*: citologie, glucoză, albumină, imunoglobuline, de la caz la caz focalizare isoelectrică, diagnostic serologic ca mai sus, în cazuri particulare culturi, respectiv PCR
  - *probe de scaun*: enteroviruşi şi viruşi de vaccin-polio

2.3.2. Infecţii bacteriene

2.3.2.1. *Meningită bacteriană/Meningoencefalită: Generalităţi*

Agent patogen

Vârsta	Agent patogen tipic	Antibiotic recomandat
< 1 lună	Enterobacteriaceae gram-negative (E. Coli, Klebsiella, Proteus, Pseudonomas aeruginosa), streptococi β-hemolitici de grupa B, Listeria monocitogenes	Cefotaxim plus ampicilină
1 lună-6 ani	Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae	Cefalosporină din a 3-a generaţie*
> 6 ani	N. meningitidis, Str. pneumoniae, streptococi	Cefalosporină din a 3-a generaţie* plus ampicilină

*Ceftriaxon sau Cefotaxim, în caz de alergie la Cefalosporine: Vancomicină 2x2g/zi

Fiziopatologie:

- **căi de infecţie**:
  - *hematogen*: de ex. în pneumonia pneumococică

- *procese de vecinătate* în sinuzită, otită, mastoidită
- *fistule LCR deschise* după traumatisme craniene deschise

- **patogeneză**:
  - aderarea bacteriilor pe mucoasă prin intermediul cililor şi moleculelor de adeziune → endocitoze şi extindere intracelulară
  - depăşirea primului răspuns imun prin distrugere proteolitică a IgA1 secretor, preîntâmpinarea fagocitozei şi activarea complementului polizahariде
  - în compartimentul LCR sunt puţine posibilităţi de apărare
  - activarea răspunsului imun prin produsele bacteriene ale peretelui celular (peptidoglicani, acizi teichoici, lipopolizahariде) – sinteză amplificată de citochine (IL-1β, TNF-α, II-6), metaboliţi de acid arahidonic, factori plachetari activatori → coagulare diseminată intravasculară → micro- şi macrotromboze → infarctizări

Tablou clinic:

- **general**: boli generale grave, pusee febrile, vomă
- **neurologic**: sindroame cefalalgice (90%), semne de iritaţie meningeală (85%), tulburarea conştienţei (80%), crize epileptice (30%), stază papilară numai în 1% !
- **prezentări atipice**: evoluţii nepurulente cu o mică creştere a numărului de celule din LCR, fără meningism, fără febră, iniţial simptomatologie psihotică sau crize epileptice inaugurale

Diagnostic suplimentar:

- **LCR** (→ p. 389):
  - *rezultat tipic*: pleiocitoză > 500/µl, albumină > 2000 mg/l, LCR/Ser glucoză – rata de glucoză < 0,5, lactat > 3,5 mval/l, confirmare microscopică a agentului patogen la 2/3 din cazuri
  - *citologie în LCR*:
    - în stadiul acut: granulocite cu nucleu segmentar
    - în stadiul precoce: monocite >> limfocite
    - în stadiul tardiv de refacere: limfocite >> monocite
  - *în situaţii neconcludente de LCR* – se repetă după 24 de ore
- **culturi de agenţi patogeni din hemoculturi şi LCR nativ**:
  - *hemoculturi* (aerob şi anaerob), în total minim 25 ml sânge din două vene diferite
  - *LCR-nativ* (0,2-0,5 ml), la o terapie cu antibiotice în derulare în recipiente de hemocultură; transport rapid spre laboratorul bacteriologic
  - *păstrare* (dacă este inevitabil) pentru diagnostic bacteriologic la temperatura camerei (pentru cultură de viruşi la 4°C)
  - *intervale* de timp (ca regulă):
    - agenţi uzuali: constatare microscopică imediată; în ziua următoare constatare intermediară-cultură, a 2-3-a zi precizarea speciilor şi rezistenţa
    - Cryptococcus neoformans: constatare-cultură după 4-8 săptămâni, rezistenţă după 8-12 săptămâni
- **laborator**: hemogramă, leucogramă (leucocitoză cu nucleu segmentar), creştere CRP, VSH
- **imagistică**: CT, radiografie toracică (pneumonie ?), radiografii craniene (fracturi ?), poziţiile Stenvers şi Schuller (mastoidită ?), radiografii şi ultrasunete pentru investigarea sinusurilor feţei (sinuzită ?)

Diagnostic: tablou clinic şi de infecţie bacteriană; modificări adecvate în LCR

Proceduri diagnostic-terapeutice

- **la suspiciunea de meningită bacteriană în decurs de 30 de minute trebuie executate**:
  1. examinare neurologică
  2. hemocultură
  3. prima administrare de antibiotic (după probabilitatea agentului patogen/vârsta pacientului)
  4. CT cranian numai la pacienţi comatoşi, cu suspiciune de HIC sau semne neurologice focale
  5. puncţie lombară – atât timp cât nu există indicii de hipertensiune intracraniană

Terapie

- **tratamentul cu antibiotice**:
  - *la un agent patogen necunoscut*: terapie primară în funcţie de vârstă (vezi mai sus), respectiv la forme speciale:

- meningită posttraumatică: flucloxacilină (Staphylex®) 3 x 4 g/zi plus cefotaxim (Claforan®) 3 x 3-4 g/zi
- meningită prin șunt: vancomicină 2 x 2 g/zi plus ceftazidim (Fortum®) 3 x 3-4 g/zi
- meningită postoperatorie: ceftriaxon (Rocephin®) 2 x 2 g/zi plus vancomicină 2 x 2 g/zi

➢ *la agenți cunoscuți [619, 652, 818]*

Agent patogen	Modalitate aleasă	Alternative
Neisseria meningitidis	penicilină G	cefalosporină din a 3-a generație*, ampicilină, vancomicină
Streptococcus pneumoniae penicilino-sensibil	penicilină G	cefalosporină din a 3-a generație*, vancomicină, ampicilină
Str. Pneumoniae Penicillin-tolerant MIC: 0,1-1 μg/ml	cefalosporină din a 3-a generație*	vancomicin
Str. Pneumoniae Penicillin-tolerant MIC: > 1 μg/ml	ceftriaxon + vancomicină sau rifampicină	vancomicină plus cefalosporină din a 3-a generație*, Regim de cefotaxim de înaltă doză
H. influenzae	cefalosporină din a 3-a generație*	ampicilină plus cloramfenicol
Streptococi (Grupa B)	penicilină G	cefalosporină din a 3-a generație*, ampicilină
Enterobacteriaceae Gram-negative (de ex. E. Coli)	cefalosporină din a 3-a generație* plus aminoglicozid	penicilină de spectru larg (de ex. piperacilin sau mezlocilin) plus aminoglicozid sau aztreonam
Stafilococi (Methicillin-sensibil)	flucloxacilin	vancomicină
Stafilococi (Methicillin-rezistent	vancomicină	trimetoprim-sulfametoxazol
Listeria monocyytogenes	ampicilină plus aminoglicozid	trimetoprim-sulfametoxazol
Bacteroides fragilis	metronidazol	cloramfenicol

*ceftriaxon sau cefotaxim, la alergie la cefalosporine: vancomicină 2 x 2 g/zi

- **doza de antibiotic recomandată**: ampicilină (Binotal) 3 x 5 g/zi, cefotaxim (Claforan) 4 x 3-4 g/zi, ceftriaxon (Rocephin) 2 x 2 g/zi, cloramfenicol (Paraxin) 4 x 0,5 g/zi, flucoxacilin (Staphilix) 4 x 2 g/zi, metronizadol (Clont) 3 x 500 mg/zi, mezlocilin (Baypen) 4 x 5 g/zi, penicilină G 6 x 5 Mega/zi, piperacilină (Pipril) 4 x 4 g/zi rifampicină (Rifa) 1 x 600 mg/zi, trimetoprim-sulfametoxazol (Bactrim, Eusaprim) 2 x 2 tbl.= 4 g/zi, vancomicină (Vancomycin) 2 x 2 g/zi
- **durata terapiei în zile**: H. influenzae (7), H. meningitidis (7), Str. pneumoniae (10-14), L. Monocytogenes (14-21), streptococi grupa B (14-21), bacterii gram-negative (21)
- **dexametazonă** (fără indicație sigură): 4 x 0,15 mg/kg corp timp de 2 zile în infecții cu H. influenzae, Str. pneumoniae sau confirmarea unui edem cerebral pe CT, semne clinice de HIC sau pacienți comatoși; nu în endocardită bacteriană; prima administrare de dexametazonă, pe cât posibil înainte de începerea terapiei cu antibiotice [515, 647]

Complicații

- **neurologice**: hidrocefalie prin perturbarea resorbției, empiem subdural, arterită (cu precădere la Haemophilus), tromboze ale sinusurilor (p. 51), edem cerebral (p. 346, angajare). abces cerebral (rareori), surditate
- **complicații generale**: pneumonie, stare septică, coagulopatie de consum, ARDS (adult respiratory distress syndrome), SIADH (sindrom al secreției ADH inactivate) (p. 352), rabdomioliză

Prognostic

- **mortalitate**: H. influenzae 3%, N. meningitidis 13%, bacterii Gram-negative 10-20%, Str. pneumoniae 20%
- **sechele postinflamatorii**: la 10-30% (hipoacuzie, deficite neuropsihice)

Obligativitatea declarării la îmbolnăvire și deces

2.3.2.2. *Meningită meningococică*

Agent patogen: meningococi (Neisseria meningitidis)
Tablou clinic (particularități): exantem cu hemoragii petești (embolii bacteriene) în special la extremități
Diagnostic: confirmarea diplococilor intracelulari în preparatul LCR/cultură din LCR
Terapie: vezi tabelul
Profilaxie: la persoane care au avut contact strâns cu pacienții (aceeași gospodărie, contact gură la gură) este indicat până la a 7-a zi după ultimul contact [234]: Rimfapicin (de ex. Rimactan) 600 mg la 12 ore timp de 2 zile sau Ceftriaxon (Rocephin) 1 x 2 g i.m. timp de 2 zile sau Ciprofloxacin (Ciprobay) 1 x 750 mg p.o.
Evoluție: letalitate 10% (vezi mai sus)
Complicații: herpes labial (extins), agitații psiho-motorii, stare septică meningococică (sindrom Waterhouse-Friderichsen) cu șoc, coagulopatie de consum și afectarea glandelor suprarenale, infarct hemoragic
Măsuri igienice

- **obligativitatea** declarării la îmbolnăvire și deces
- **izolare**
- **tratarea persoanelor de contact** (familie, personalul spitalului, vezi mai sus) este necesară

2.3.2.3. *Meningită pneumococică*

Generalități: cel mai frecvent agent patogen al meningitei bacteriene la vârste > 18 ani
Agent patogen: Streptococcus pneumoniae
Factori predispozanți: boală, alcoolism, adesea vehiculare hematogenă sau meningită de însămânțare în cazul proceselor învecinate (mastoidită), splenectomie, diabet zaharat, tumori
Tablou clinic (particularități): herpes labial extins
Diagnostic: confirmarea oportună a displococilor extracelulari în preparatul LCR sau sânge/cultură din LCR
Terapie: vezi tabelul
Evoluție: mortalitate > 30%

2.3.2.4. *Abces cerebral*

Agent patogen:

- **frecvent**: streptococi (Str. milleri, Str. viridans) și obligatoriu agenți anaerobi din genul Peptostreptococcus
- **mai rar**: subspecii bacteriene, enterobacterii și subspecii de Pseudomonas, Staphilococcus aureus
- **foarte rar**: fungi (Candida, Cryptococcus; excepție: frecvent la pacienți imunodeficienți !) Entamoeba histolytica (provin din străinătate), toxoplasmoză

Etiologie:

- **transmis** (50%) în otită, sinuzită, osteomielită
- **hematogen** (30%) în bronșiectazii, pneumonii, endocardită, valvulopatii cardiace
- **după traumatisme deschise ale craniului** (10%): abcese târzii, eventual după ani
- **după tromboză sinusală septică sau meningită purulentă**: rareori

Stadii:

Stadiul	Histologie	Constatare CT
Encefalită precoce (flegmon cerebral)	Edem, infiltrate inflamatorii de leucocite, fără capsulă, necroze diseminate	Nativ: hipodensitate imprecis conturată a subst. de contrast: nici o captare sau o captare redusă
Encefalită localizată tardivă	Edem, suplimentar migrării leucocitelor, fibroblastelor; necroze mari centrale	Nativ: hipodensitate imprecis conturată a subst. de contrast: îmbogățire circulară imprecis conturată
Formare timpurie de capsulă	Retragerea edemului; fibroblaste și macrofage; micșorarea necrozelor centrale; capsulă de colagen	Nativ: hipodensitate cu centru inelar cu raze. Subst. de contrast: captarea circulară precis conturată
Formare târzie de capsulă	Edem aproape dispărut, mici necroze centrale; capsulă densă de colagen; scăderea leucocitelor și macrofagelor	Nativ: hiperdensitate inelară palidă în hipodensitate. Subst. de contrast: captare circulară precis conturată

Tablou clinic:

- **evoluţie acută**: cefalee, vertij, vomă, semne de focar, bizarerii comportamentale, meningism, crize epileptice, semne de hipertensiune intracraniană, leucocitoză
- **evoluţie cronică**: fără febră, fără semne de inflamaţie

Diagnostic suplimentar:

- **CT**: structuri inelare solitare (la abcese transmise mai departe) sau multiple (la abcese metastatice) (hipodense) cu margine hiperdensă la utilizarea substanţei de contrast:
  - *neomogen*: corespunde încă unei encefalite de focar
  - *omogen*: pledează pentru abces
- **EEG**: semne de focar
- **LCR**: până la 25% dintre pacienţi este neconcludent!, frecvent fără confirmarea unui agent patogen, pleiocitoză variabilă (5-1.000 celule/µl, granulocite cu nucleu segmentat); proteinorahie crescută, în evoluţie adesea sinteză IgA intratecală (şi ocazional şi IgG); folosirea în scop diagnostic a presiunii LCR-ului, măsurarea are risc relativ redus de herniere
- **puncţie stereotaxică**: decisivă pentru confirmarea agentului patogen

Diagnostic: tablou clinic, confirmare CT şi confirmare bioptică (confirmarea puroiului şi/sau a agentului patogen) la puncţie stereotaxică sau operaţie deschisă

- *intervenţie chirurgicală* pentru precizarea diagnosticului numai în cazul puncţiei stereotaxice fără succes sau imposibile, respectiv la suspiciunea unei infecţii cu Nocardia sau fungi.

Diagnostic diferenţial:

- **după CT**: glioblastom (p. 129), metastaze (p. 138), accident vascular, hematom
- **după tabloul clinic**: encefalită herpetică (p. 81), glioblastom (p. 129)

Terapie:

- **puncţie stereotaxică**: pentru izolarea germenului şi evacuare; la nevoie repetare după fluidificarea abcesului, pe cât posibil înainte de prima administrare de antibiotic
  - rata complicaţiilor: 4%, mortalitate la operaţie: 0,2%, urmări ulterioare: 6%
- **excizarea abcesului prin craniotomie**:
  - *indicaţii*: abces multilocular, corp străin în abces, fistule, fracturi care necesită reevaluări, abcese cu consistenţă tare (ciuperci, micobacterii sau Actinomyces), dimensiuni mari cu semne de HIC, infecţie cu Nocardia asteroides
  - *contraindicaţii*: stadiul infecţiei cerebrale, localizarea în apropierea ariilor importante ale cortexului, în ganglionii bazali sau în trunchiul cerebral
- **tratamentul antibiotic**:
  - *înainte de izolarea agentului patogen*: terapie combinată:
    - lobi frontali: penicilină G + metronidazol sau cefotaxim + metronidazol
    - lobi temporali, cerebel: flucloxacilin + metronidazol + ceftazidim
    - abcese multiple: flucloxacilin + metronidazol + cefotaxim
    - postoperator: ceftazidim + vancomicină
    - după traumatisme penetrante: cefotaxim + flucloxacilin
  - *în infecţii cu Nocardia* (între altele, cu pneumonii severe în antecedente): imipenem (Zienam) 2 x 2 g/zi plus amikacină (Biklin) 3 x 5 mg/kg corp/zi
  - *în infecţii cu fungi* amfotericină B 1 x 0,5 – 2 mg/kg greutate corporală/zi şi flucitosin (Ancotil®) 3 x 50 mg/kg corp/zi
  - *dozare*: penicilină G 24 Mil, metronidazol (Clont) 4 x 500 mg, cefotaxim (Claforan) 1-2 g la 4-8 ore (max. 12 g/zi), ceftazidim (Fortum) 1-2 g la 4-8 ore (maxim 12 g/zi), flucloxacilin (Staphylex) 3 x 4 g, vancomicină (Vancomycin) 2 x 1 g
  - *durata terapiei cu antibiotice*: 4-8 săptămâni în funcţie de rezultatul CT; penetrarea întârziată a substanţei de contrast a capsulei abcesului rămas în situ este normală şi nu este o indicaţie pentru o recidivă
- **corticosteroizi**: dexametazonă (Fortecortin) (p. 409) 4-6 x 4 mg i.v. în abcese ce formează cavităţi, respectiv în iminenţa hernierilor; abcese multiple, care sunt numai parţial accesibile operator; abcese în regiunile creierului cu potenţial edematogen deosebit (cerebel), edem perifocal exprimat
- **profilaxie antiepileptică** recomandată pentru 1-2 ani
- **căutarea şi asanarea focarelor**

Complicații: meningită de transfer, invadarea ventriculului (pyocephalus internus), edem cerebral-angajare
Prognostic: letalitate 10-40%, frecvent sechele (epilepsie: 30-70%)

2.3.2.5. *Encefalită de focar septico-embolică [552]*

Etiologie

- **agenți patogeni**: Staphilococcus aureus, bacterii gram-negative
- **focare septice**: endocardită bacteriană subacută (p. 59), cateter venos central

Stări predispozante: abuz de droguri, imunodeficiență, infecții cronice pulmonare
Fiziopatologie: dispersie septică subacută/cronică embolii cerebrale , infarctizări (adesea transformate hemoragic), focare encefalitice, anevrisme micotice
Tablou clinic

- **simptome generale**: depresie, inapetență, febră (poate lipsi), rar simptome septice
- **neurologic**: sindrom cefalalgic, patologie de focar (tranzitorie sau permanentă), crize epileptice, psihosindrom organic, tulburări de conșiență

Examinare

- **sufluri cardiace**, splenomegalie
- **embolii ale pielii**: peteșii, hemoragii subungveale, noduli Osler (dureroși, purpurii, ușor proeminenți, eflorescențe de 2-5 mm mai ales la buricele degetelor și degetele de la membrele inferioare), pete Janeway (pete nedureroase, ulcerânde)

Diagnostic suplimentar

- **imagistică** (CT, IRM): infarcte teritoriale, adesea cu transformări hemoragice, care absorb neregulat substanța de contrast
- **laborator**: creștere VSH, leucocitoză, microhematurie
- **hemoculturi** repetate la câteva ore
- **EKG**: tulburări de ritm, tahicardie sinusală
- **ecocardiografie** (transtoracală și transesofagiană): căutarea unei endocardite bacteriene (p. 59)
- **dacă este fără rezultat**: se caută alte focare: radiografie toracică, ecografie abdominală
- **LCR**: pleiocitoză granulocitară, proteinorahie, producție IgA intratecală, creștere de lactat, scăderea glucozei, culturi din LCR

Diagnostic: tablou clinic, modificări morfologice tipice în imagistică și confirmare de agenți patogeni în hemocultură
Diagnostic diferențial

- **multiple embolii**: endocardită nebacteriană, embolii grăsoase și gazoase, coagulare intravasculară diseminată, malarie cu localizări cerebrale
- **multiple focare inflamatorii**: encefalita herpetică (p. 81), vasculite generalizate, diseminare tuberculoasă
- **multiple hemoragii**: tromboze sinusale (p. 51) angiopatia amiloidă cerebrală (pag 65)

Terapie

- **cauzală**:
  - *antibiotice*: inițial rifampicin (Rifat) 1 x 600 mg/zi sau cefotaxim (Claforan) 3 x 4 g/zi; în funcție de confirmarea agentului patogen
  - *anticoagulare* discutabilă (pericol mare de hemoragie în embolii septice)
- **simptomatică**: profilaxia crizelor

Complicații

- **necroze inflamatorii vasculare** – hemoragii intracerebrale
- **răspândirea germenilor** în spațiul LCR (meningită; cca 6%)
- **anevrisme embolice** ("micotice") ale arterelor distale (ruptură – hemoragii intracerebrale sau hemoragii subarahnoidiene atipic localizate)
- **formarea de abcese cerebrale** (p. 93): rareori
- **hemoragii retiniene** (din embolii septice) cca 35%

2.3.2.6. *Encefalită de focar septico-metastatică [552]*
Etiologie: ***agent patogen***: *stafilococi, streptococ viridans ş.a., enterococi, enterobacterii*
Fiziopatologie: septicemie acută (punct de plecare nespecific) – microabcese – focare encefalitice şi eventual meningită purulentă
Tablou clinic: sindrom cefalalgic, psihosindrom organic acut, tulburarea conştienţei, crize epileptice, deficite focale, eventual participare spinală şi a nervilor periferici (Mononeuritis multiplex)
Diagnostic suplimentar

- **imagistică (CT, IRM)**: microabcese multiple
- **laborator, hemoculturi, LCR** ca la encefalita septico-embolică de focar

Diagnostic: ca la encefalita septico-embolică de focar
Terapie cauzală

2.3.2.7. *Encefalopatia septică [105]*
Definiţie

- disfuncţie potenţial reversibilă a sistemului nervos central la pacienţi cu o afecţiune septică
- necauzată prin infecţia directă a SNC (meningită, encefalită, abces cerebral)
- în lipsa unei septicemii (politraumatism, arsuri grave) = „sindrom al reacţiei sistemice la arsuri" (*sistemic inflammatory reaction syndrome*, SIRS)

Epidemiologie: frecvenţa în funcţie de criteriile de definiţie la 17-48% dintre pacienţii septici
Fiziopatologie: neclarificată, probabil multifactorială: hipotensiune [870], microabcese cerebrale, acţiuni ale endotoxinelor, citokinelor şi interferonilor; afectarea metabolismului serotoninei, respectiv a metabolismului hepatic al aminoacizilor
Tablou clinic: iritabilitate, dezorientare, tulburări ale cunoştienţei până la comă, adesea semne focale, facultativ rigiditate/opoziţie paratonică; în anumite cazuri, simptom iniţial al septicemiei
Diagnostic suplimentar

- **EEG**: încetinirea ritmului de bază, în concordanţă cu severitatea encefalopatiei, unde trifazice, în salve de descărcare
- **imagistică** (CT sau IRM) frecvent neconcludent
- **LCR** frecvent neconcludent, în cazuri grave eventual o mică creştere a proteinelor

Diagnostic: antecedente (septicemie, insuficienţa mai multor organe), tablou clinic şi excluderea altor cauze metabolice/toxice
Diagnostic diferenţial: hipoxie, hipoglicemie, alte tulburări metabolice, tromboze ale sinusurilor, encefalopatie Wernicke
Terapie
- terapia septicemiei şi afecţiunilor însoţitoare, menţinerea unei perfuzii cerebrale suficiente
- **experimental**: administrare de aminoacizi cu lanţ ramificat, imunosupresie

Prognostic: Rata mortalităţii 50-80%

2.3.2.8. *Meningită tuberculoasă*
Agent patogen: Mycobacterium tuberculosis, Mycobacteriurn bovis
Anatomie patologică: exsudate macroscopice gelatinoase cu precădere în cisternele bazale, în domeniul leptomeningelui; noduli galben-maronii de mărimea bobului de mei (tuberculi miliari); formare de cavităţi (tuberculoame); extinderea inflamaţiei la pereţii vaselor determină mici infarctizări; în centrul tuberculomului sunt celule uriaşe Langhans şi bacili
Stări predispozante: alcoolism, imunosupresie, alte boli maligne, ciroză hepatică
Tablou clinic: sindrom cefalalgic, meningism, tulburarea cunoştienţei, stază papilară (30%), leziuni de nervi cranieni (20%), crize epileptice (5-10%) hemipareze (5%)
Diagnostic suplimentar

- **LCR**: iniţial pleiocitoză granulocitară trecătoare la 25-50%, pleiocitoză limfocitară (100-400 celule/l), albumină 1.000-5.000 mg/l, raport de glucoză scăzut (de la caz la caz iniţial încă normal), sinteză intratacală IgA (Ia nevoie IgG şi IgM)
  - ➢ atenţie: în anumite situaţii LCR neconcludent (în antecedente, deficite imunitare şi terapie cu cortizon!)
- **confimarea agentului patogen din LCR**:
  - ➢ *prepararea frotiului* (colorare Ziehl-Neelsen), confirmarea bacililor acido-rezistenţi
  - ➢ *reacţia de polimerizare în lanţ* (PCR) din spută, lavaj bronhic şi eventual din LCR (încă nu există un procedeu de rutină)

➢ *culturi, însămânțări pe animale*: rezultat pozitiv după cca 30 de zile, rezultat negativ după 8 săptămâni

- **CT**: tuberculom, arahnoidită, hidrocefalie, infarctizări prin vasculită tuberculoasă
- **radiografie toracică** (în cca 50% neconcludent)
- secreție traheală, spută, suc gastric, urină: **confirmarea bacililor acidorezistenți**
- **testul-tuberculinei** nesigur: la cca 50% fals negativ

Diagnostic: confirmarea bacililor acidorezistenți în colorație Ziehl-Neelsen, PCR pozitiv sau confirmare în cultură

Diagnostic diferențial: criptococi, meningite virale, neurolues (p. 100), meningită carcinomatoasă (limfomatoasă) (p. 140), sarcoidoză (p. 110)

Terapie

- **începerea terapiei înainte de siguranța diagnosticului**
- **antibioterapie**:

➢ *regim de 6 luni* (terapie standard optimă):

o faza inițială (2-3 luni): combinație de patru din isoniazid (HIN) 1 x 10 mg/kg corp/zi i.v., respectiv mai târziu p.o. (suplimentar vitamina B6 100 mg/zi) plus rifampicin 1 x 10 mg/kg corp/zi i.v., respectiv mai târziu p.o. plus pirazinamid (PZA) 1 x 35 mg/kg corp/zi p.o. plus streptomicină 0,75-1 g/zi i.v. sau etambutol 1 x 20 mg/kg corp p.o.

o faza de stabilizare (7-10 luni), HIN plus rifampicină zilnic sau 2-3 ori/săptămână

➢ *regim de 9-(12) luni* (dacă regimul de 6 luni cu PZA nu este posibil):

o faza inițială (2-3 luni): HIN plus rifampicină plus etambutol zilnic

o faza de stabilizare (7-10 luni): HIN plus rifampicină zilnic sau 2-3 ori/săptămână

➢ recidive: durata tratamentului 9 -12 luni

- **steroizi**: în cazul edemelor cerebrale manifeste, respectiv pentru profilaxia aderențelor arahnoidiene, dexametazonă 6 x 4 mg i.v. timp de 4-6 săptămâni
- **profilaxia acceselor abia după prima criză**

➢ ATENȚIE: HIN moderează catabolismul carbamazepinei, fenitoinului şi primidonului – intoxicație!

Complicații

- **hidrocefalie** (40%) – drenaj de LCR
- **vasculită** – infarcte la 20-30%
- **SIADH** (p. 352) – restricție de lichide
- **tuberculoame** (10-15%) – operație numai în cazul simptomatologiei clinice
- **abcese** (p. 93) – rareori (operație)
- **medular**: radiculomielopatie, arahnoidită, vasculită, tuberculoame spinale, siringomielie [728]

2.3.2.9. *Listerioza*

Agent patogen: Listeria monocitogenes

Factori predispozanți: sarcină, leucemie, limfom malign, transplant de organe, terapie cu corticosteroizi, terapie cu Cyclosporin A, ciroză hepatică, consum de brânză moale proaspătă din lapte nepasteurizat

Anatomie patologică: în cca 90% meningită sau meningoencefalită, în cca 10% encefalită de trunchi cerebral cu edem, necroze şi hemoragii, dereglări vegetative, diabet insipid

Tablou clinic

- **frecvent**: stadiu prodromal febril, semne de meningită, ataxie, pareze nucleare ale nervilor cranieni
- **mai rar**: ptoză, diplopie, pareze ale nervilor cranieni bulbari cu dizartrie, tulburări de deglutiție, hemipareze, dereglări vegetative, diabet insipid

Diagnostic suplimentar

- **microscopic**: confirmarea germenilor în preparatul din LCR: bastonașe cocoide grampozitive (este posibilă confuzia cu steptococi)
- **cultură**: hemocultură (se execută repetat), cultură din LCR (numai în cca 20% pozitiv)
- **serologie** fără semnificație, deoarece este nesigură şi târziu pozitivă
- **metode mai noi fără experiență suficientă**: confirmare de antigen în LCR cu test ELISA, hibridizare de ADN, reacție în lanț polimerază (PCR)

Diagnostic: meningită (eventual cu simptomatologie de trunchi cerebral/cerebel, cu precădere la pacienți imunosuprimați sau la gravide) şi confirmare de agent patogen

Terapie

- **ampicilină** (Binotal) 3 x 5 g și gentamicină 5 mg/kg corp/zi i.v.
- **cefalosporine** (de ex. Rocephin®) sunt ineficace!

Prognostic și evoluție: mortalitate în funcție de afecțiunea de bază între 5% și 50% (la imunodeficienți), în encefalita de trunchi cerebral până la 60%

2.3.2.10. *Febră-Q*

Agent patogen: coxiella burnetti

Factori predispozanți: contact cu animale infestate (vite, oi, capre) sau prin lapte brut sau nepasteurizat; timp de incubație 2-3 săptămâni: pericol pentru muncitorii din abatoare, agricultori, medici veterinari

Tablou clinic: boală generală cu febră mare, cefelee, pneumonie, mai rar diaree, vasculită granulocitară a pielii, cheratoconjunctivite, sindrom meningitic: rar și manifestări asemănătoare parkinsonismului

Diagnostic suplimentar: anticorpi fixatori de complement, **VSH** foarte mărit, adesea fără leucocitoză

Diagnostic: tablou clinic (tipic: dureri precordiale puternice cu senzație de constricție toracică) și anticorpi fixatori de complement pozitivi

Terapie: doxicilină 2 x 100 mg/zi timp de 3 săptămâni

Prognostic și evoluție: în general bune până la procese vasculare și miocardită

Obligativitatea anunțării: la îmbolnăvire și deces

2.3.2.11. *Borrelioză (privire de ansamblu)*

Agent patogen: Borrelia burgdorferi sensu stricto, b. garinii, b. afzolii, b. japonica

Stadii și manifestări clinice

- **borrelioza acută (Stadiul I)** (durata < 6 luni, simptome localizate): eritem migrator și la locul înțepăturii, circular, centrifugal livid-roșu, eritem central palid cu inel marginal, roșu deschis; diagnostic diferențial: eritemul anular centrifugal din febra reumatoidă acută, erizipel, erizipeloid; limfadenopatie regională
- **borrelioza acută (Stadiul II)** (durata < 6 luni, simptomatologie diseminată): simptome generale (artralgie/mialgii, febră, transpirație nocturnă, scădere în greutate), EM multiplu secundar, limfocitom borelian (Lymphadenosis cutis benigna; predilecție pentru: lobii urechii, scrot, mameloane; focare tumorale de culoare albastru-roșie și consistență moale, proliferarea celulelor limfatice), regional tumefieri ale ganglionilor limfatici, artralgii (cu predilecție articulațiile mari), miocardită (bloc AV, aritmii) = neuroborrelioză acută
- **borrelioza cronică (Stadiul III)** (durata simplomelor > 6 luni): acrodermatită cronică atrofică Herxheimer (ACA: atacă cu precădere femeile > 50 de ani), artrită = neuroborelioză cronică

Diagnostic suplimentar în borelioză

- **ser**:
  - *anticorpi IgM* și în evoluții acute, confirmabili numai în cca 40%; scădere de titru și dispariția anticorpilor IgM frecvent abia după 4-6 luni; ocazional, titru IgM pozitiv persistent peste ani cu toate că au dispărut suferințele
  - *anticorpi IgG*: în evoluții cronice; frecvent titru mai mare decât în evoluții acute; pentru lămurire atenție la valorile de referință ale laboratorului; după terapie este posibilă scăderea și creșterea titrului
- **rezultate fals pozitive în infecții acute EBV, VZV, CMV, Lues, hepatită B sau C**

Diagnostic suplimentar în neuroborelioză

- **LCR**: pleiocitoză (nenumărate limfocite activate), tulburări de barieră (procentul de albumină adesea > 10 x 10^{-3}, proteine totale > 600 mg/l), sinteza imunoglobulinei intratecale (în neuroborrelioza acută IgM >> IgG și IgA; în neuroborelioza cronică IgG și IgA >> IgM), index-anticorpi (precizarea anticorpilor pentru calculul sintezelor specifice boreliene intratecale IgG respectiv IgM; acest lucru se întâmplă la un index-anticorpi > 2, în > 90% dintre cazuri)
- **IRM**: într-o evoluție cronică – leziuni cu semnal hiperintens
- **angiografie** numai la suspectarea unei vasculite induse de Borrelia (aici este necesar și rezultatul patologic din LCR)

Criterii diagnostice (Neuroborelioză) [367]

- **posibilă neuroborrelioză**:
  - tablou clinic specific (deficite ale nervilor cranieni, meningită, deficite focale neurologice)

- anticorpi IgG şi/sau IgM specifici Borreliei în ser
- nu există rezultat în LCR

- **probabilă neuroborrelioză**: ca şi în "posibilă neuroborrelioză", dar în plus:
- sinteza intratecală a anticorpilor specifici Borreliei (IgG şi/sau IgM) în LCR sau PCR pozitiv în LCR

Terapie

Afecţiune	Antibiotic	Dozare	Durată
Eritemul migrator	Doxiciclină*	2 x 100 mg /zi	14-21 zile
Limfocitom-borrelian	Amoxicilină*	3 x 1000 mg/zi	14-21 zile
	Cefuroxim*	2 x 500 mg /zi	7 zile
Acrodermatita cronică atrofică	Amoxicilină*	2 x 1000 mg/zi	21 zile
	Ceftriaxon*	1 x 2 g/zi	14-21 zile
	Cefotaxim*	3 x 2 g/zi	14-21 zile
	Doxiciclină*	2 x 100 mg/zi	21 zile
Miocardita	Ceftriaxon*	1 x 2 g/zi	14 zile
Artrita	Doxiciclină*	2 x 100 mg/zi	28 zile
	Amoxicilină*	3 x 1.000 mg/zi	28 zile
	Ceftriaxon*	1 x 2 g/zi	14-21 zile
	Cefotaxim*	3 x 2 g/zi	14-21 zile
Neuroboreliază acută	Ceftriaxon*	1 x 2 g/zi	14zile
	Cefotaxim	3 x 2 g/zi	14zile
Neuroboreliază cronică	Ceftriaxon*	1 x 2 g/zi	14zile
	Cefotaxim	3 x 2 g/zi	14zile
Eritemul migrator în sarcină şi la copii până la 14 ani	Amoxicilină*	3 x 1.000 mg/zi	14 zile
	Cefuroxim*	2 x 500 mg/zi	7 zile
	Ceftriaxon*	1 x 1 g/zi	14 zile

* alternativ

2.3.2.12. *Neuroborrelioza acută*

Tablou clinic

- **durata simptomelor**: < 6 luni
- **sistemul nervos periferic**: radiculopatii iniţial cu dureri violente, accentuate nocturn, cu topografie radiculară sau segmentară, apoi în evoluţie parestezii şi pareze
- **nervi cranieni**: cu excepţia nervului olfactiv; cel mai frecvent (>80%) pareze faciale (adesea bilaterale) > pareze ale muşchilor oculomotori (N. abducens > nervul oculomotor comun şi trohlearul), nevrită optică, diminuarea auzului, vertij (N. vestibulocochlear), pareză de nerv hipoglos.
- **SNC**: simptome meningitice (la copii mult mai frecvent ca la adulţi): cefalee, fotofobie, greaţă, vomă, oboseală, labilitate emoţională; rareori psihosindrom organic cu slăbirea capacităţii de concentrare, reducerea conştienţei şi halucinaţii; în cadrul vasculitelor cerebrale induse de Borrelia – mai frecvent infarct talamic şi în trunchiul cerebral; ocazional crize epileptice şi deficite focale neurologice
- **măduva spinării**: rar mielite acute (parapareze, disfuncţii sfincteriene vezicale)

Prognostic şi evoluţie [417]

- **neuroborrelioză acută**: în majoritatea cazurilor vindecare şi fără terapie specifică cu antibiotice; antibioterapia scurtează durata durerilor şi micşorează excepţional riscul de trecere într-o formă cu evoluţie cronică
- **sindrom post-borrelioză**: afecţiuni fibromialgice după o neuroborrelioză acută, rareori evoluţie regresivă; nu răspunde la o nouă terapie cu antibiotice; recomandare: antidepresive triciclice (p. 425) [775]

2.3.2.13. *Neuroborrelioza cronică*

Tablou clinic

- **durata simptomelor**: > 6 luni
- **sistemul nervos periferic**: rareori polineuropatii axonale predominant senzitive, asociate cu acrodermatita cronică atrofică; o infecţie cu Borrelia – cauza a unei polineuropatii izolate; de multe ori totuşi nu se confirmă prin serologie Borrelia pozitivă
- **nervi cranieni**: la cca 40% dintre pacienţii cu mielită, cel mai frecvent pareze faciale, tulburări de auz şi nevrită optică cu evoluţie lentă către orbire
- **SNC**: frecvent mielite cu tulburări de mers spastico-ataxice., la cca 60% în plus encefalite (hemipareze, tulburări de sensibilitate şi coordonare)

Diagnostic diferenţial: scleroza multiplă (→ p. 113), sarcoidoza (→ p. 110), lupus eritematos (→ p. 73), compresiuni medulare

Prognostic şi evoluţie [417]: vindecare cu atât mai rapidă cu cât a fost mai scurtă perioada de manifestare clinică; în cca 20-30% vindecări incomplete cu pareze remanente

2.3.2.14. *Neurolues*

Agent patogen: Treponema pallidum

Epidemiologie: incidenţa infecţiilor noi cu sifilis (RFG 1990) 1,4/100.000 locuitori, cel mai ridicat (5/100.000) la bărbaţi de 25-30 de ani; indicenţa neurosifilisului (RFG 1981) 1/100.000

Patogeneză

- **tendinţă la afectarea cu precădere a ţesuturilor mucoide** probabil pe baza lipsei capacităţii agenţilor patogeni de a produce N-acetil-D-glucozamina, o parte componentă a membranei peptidoglicanilor şi a celei mucoide
- semnificative pentru patogenitate sunt pe de o parte aderenţa germenului şi pe de altă parte mascarea suprafeţelor germenilor cu material, astfel ca acesta să nu fie recunoscut de sistemul imunitar

Forme clinice de manifestare

- **meningoencefalită sifilitică timpurie**: (latentă 6 săptămâni-2 ani), la o treime din toţi cei infestaţi
  - ➢ *simptome*: frecvent numai sindrom LCR inflamator; în rest cefalee difuză, vertij, tulburări de somn, iritabilitate, labilitate afectivă, tremor vegetativ, leziuni de nervi cranieni (VIII > VII > III, papilită), crize epileptice
- **sifilis meningovascular**: latenţă (1/1-) 6-12 ani; "Arterită Heubner" cu precădere artera cerebrală mijlocie şi posterioară
  - ➢ *simptome*: tulburări de vedere, vertij, mono- şi hemipareze apoplectiforme, cefalee, tulburări de vorbire, de auz, crize epileptice, forme de evoluţie pur vasculitice (circuitul vascular posterior) numai în circa 10% din toate cazurile de neurosifilis
- **paralizie progresivă**: latenţă 15-20 ani
  - ➢ *simptome*: modificarea caracterului, confuzie şi demenţă, spasticitate, dizartrie, mioclonii, crize epileptice, tremor intenţional, tulburări pupilare, hidrocefalie cu presiune normală (→ p. 204)
- **tabes dorsalis**: latentă 15-20 ani
  - ➢ *simptome*: dureri "sfâşietoare", ataxie, tulburări micţionale (dezaferentare), ptoză palpebrală, oftalmoplegie, pierderea vederii (atrofie optică), artropatie, crize viscerale (gastrice, intestinale)
- **atrofia optică sifilitică**: iniţial unilaterală
- **meningomielita sifilitică**: clinic ca paralizia spinală spastică, în plus tulburări sfincteriene vezicale
- **sifilis meningovascular spinal**: clinic ca sindromul de A. spinală anterioară (p. 192)
- **amiotrofie sifilitică**: clinic ca atrofia musculară spinală (→ p. 163)
- **pahimeningita cervicală**: mielopatie cervicală prin meningită inflamatorie cronică

Diagnostic serologic [436]

- **test de localizare**: TPHA (Treponema pallidum-Hemaglutinare)
- **Test de confirmare**: FTA-ABS (Test de absorpţie – Fluorescent Treponema-Anticorpi)
- **test de activitate**: reacţie-cardiolipinică (CARD-R.), IgM-FTA-ABS, IgM-ELISA
- **procedură**:
  - ➢ *dacă TPHA este pozitiv sau negativ neclar*: - FTA-ABS
  - ➢ *dacă TPHA sau FTA-ABS sau ambele sunt pozitive*: -> CARD-R. = parametru de evoluţie pentru controlul ulterior al terapiei
- **latenţă până la reactivitate**:
  - ➢ *19S [IgM] FTA-ABS*: 1-2 săptămâni

- *TPHA și FTA-ABS*: 2-3 săptămâni
- *CARD-R.*: 4-6 săptămâni

- **după terapie**:
  - *TPHA*: eventual toată viața pozitiv
  - *FTA -ABS*: negativ mai devreme decât TPHA
  - *CARD-R*: în decurs de 6-12 luni areactiv la introducerea târzie a terapiei, eventual titru persistent până la 1:4
- **titru fals pozitiv**:
  - *CARD-R.*: în infecții virale (mononucleoză), TBC, tifos, malarie, neoplasme, colagenoze, sarcină
  - *TPHA*: în afecțiuni autoimune, mononucleaoză, boreliază
  - *FTA-ABS*: în LES, artrită reumatoidă, framboesioză

Diagnostic

- **"lues activ"**: TPHA pozitiv și CARD-R. mărit
- **"neurolues activ"**: TPHA pozitiv, CARD-R. mărit și modificări inflamatorii în LCR (pleiocitoză, proteinirahie crescută)

Indicație de tratament [644]

- **absolut**:
  - *confirmarea anticorpilor IgM specifici pentru treponema* (19S [IgM]-FTA-Abs) în ser
  - *pleiocitoză în LCR* cu serologie pozitivă
  - *creșterea indexului IgM sau IgG*
- **relativ**:
  - *benzi oligoclonale în LCR cu serologie pozitivă* până nu se urmează nici un tratament
  - *titru-anticorpi specifici agentului patogen mărit* până nu se urmează nici un tratament

Terapie

- **varianta 1**: penicilină G 3 x 10 Mega/zi i.v. timp de 14 zile
- **varianta 2**: ceftriaxon (Rocefin) 1 x 2 g/zi i.v. 14 zile, în prima zi 2 x 2 g
- **varianta 3**: doxiciclină 200 mg/zi timp de 2-4 săptămâni

Prognostic: bun – diagnostic și tratament precoce; la o durată mare a bolii sunt de așteptat frecvent sindroame neurologice (dureri fulgurante, crize epileptice, hemipareze)

2.3.2.15. *Boala Whipple [566]*

Definiție: boală sistemică infecțioasă rară cu participarea facultativă a SNC

Agent patogen: treponema Whippeli (actinobacterii gram-pozitive) [671]

Anatomie patologică: SNC – focare inflamatorii în hipotalamus, ganglioni bazali ventrali, lobii temporali mediali (Tectum și Tegmentum) (diencefal și punte) – precum și cerebel; afectată este cu precădere substanța cenușie; macrofage cu corpusculi incluși PAS pozitivi – conduc la diagnostic

Criterii diagnostice [742]

- **boala Whipple cerebrală sigură**: unul din următoarele criterii
  - *mioclonii oculomasticatorii sau oculo-facio-scheletale*
  - *biopsie pozitivă*
  - *PCR pozitiv*
- **boala Whipple cerebrală posibilă**:
  - *unul din următoarele simptome sistemice* prin excluderea altor etiologii:
    - febră de etiologie necunoscută
    - simptome gastrointestinale (steatoree, diaree cronică, dureri abdominale)
    - artralgii cronice sau poliartralgii migratorii
    - adenopatii nespecifice, transpirație nocturnă /senzație generală de boală
  - *plus unul din următoarele semne neurologice* prin excluderea altor etiologii:
    - oftalmoplegie supranucleară
    - mioclonii ritmice
    - demență cu simptome psihiatrice
    - *tulburări hipotalamice*

Tablou clinic

- **imagine tipică**: bărbat de vârstă medie cu pierdere în greutate, steatoree, dureri abdominale, febră, artralgii și simptome neurologice (vezi mai jos)

- **simptome neurologice facultative**: foarte rar şi fără simptome gastrointestinale; tulburări demenţiale (gândire şi orientare), hipersomnie, oftalmoplegie supranuclaeră, mioclonii oculo-masticatorii, crize comiţiale (focal: secundar generalizate), mioclonii, ataxie

Diagnostic suplimentar

- **LCR**: deseori neconcludent, eventual macrofage cu incluziuni PAS pozitive, PCR
- **IRM**: hipersemnal în imaginile T2 în leziunile inflamatorii, în jurul celui de-al 3-lea şi al 4-lea ventricul, hidrocefalie
- **biopsie jejun/creier**: incluziuni PAS pozitive în macrofage

Diagnostic: confirmare bioptică a incluziunilor PAS pozitive în macrofage şi confirmarea germenului prin microscopie electronică, respectiv cu ajutorul PCR

Terapie

- **terapie iniţială** (primele 2-4 săptămâni): cotrimoxazol (Bactrim®, Eusaprim®) 10 mg/kg corp/zi i.v. sau doxiciclină 200 mg/zi p.o.
- **terapie de întreţinere** (1-3 ani): cotrimoxazol 360 mg/zi p.o. sau doxiciclină 100 mg/zi p.o.

Pronostic şi evoluţie: în leziunile SNC evoluţie progresivă; terapia precoce poate influenţa prognosticul; sunt posibile recăderi parţiale

2.3.2.16. *Tetanos*

Agent patogen: Clostridium tetani (anaerob); înmulţirea în plăgi anaerobe

Fiziopatologie

- transport retrograd al toxinei "tetanospasmina" de la periferie în măduva spinării
- **deconectarea sistemelor inhibitorii ale măduvei spinării şi trunchiului cerebral** prin blocaje ireversibile ale eliberării neurotransmiţătorilor inhibitorii (glicină, GABA)
  - *sistem motor*: contracturi
  - *sistem autonom*: deficit simpatic (rareori parasimpatic)

Tablou clinic

- **timp de incubaţie**: 8 ore până la mai multe săptămâni; cu cât este mai scurtă incubaţia, cu atât mai nefavorabilă este evoluţia
- **prodrom**: oboseală, transpiraţie, cefalee, vomă
- **tablou complet**: trismus, opistotonus, hipertonie generalizată accentuată prin fenomene iritative acustice sau tactile, foarte rar pareze cu hipotonie, uneori pareze faciale

Diagnostic suplimentar

- **EMG**: activitate involuntară continuă, neputând fi suprimată; scurtarea sau absenţa perioadei de latenţă a reflexului maseterin
- **confirmarea toxinei prin inoculări la animale**

Diagnostic: tablou clinic şi confirmarea toxinei prin inoculări la animale

Diagnostic diferenţial

- **meningită în tetanos**: nu există pleocitoză în LCR, iniţial nu este febră
- **hiperkinezii postmedicamentoase**: mai frecvent: metoclopramid (Paspertin), domperidon (Motilium), haloperidol (Haldol)
- **intoxicaţie cu stricnină**: aici între contracturi se constată epuizarea totală a musculaturii

Terapie

- **Tetanus-Immunglobulin** (Tetagam) 3000-10000 IE i.m. iniţial, apoi 3000 IE/zi
- **asanare chirurgicală** a porţii de intrare
- **penicilină G** 1 Mega i.v. la 6 ore timp de 10 zile (la alergie, doxiciclină 2 x 100 mg)
- **calmarea iritabilităţii**: diazepam (Valium) sau prometazină (Atosil) sau barbiturice

Complicaţii: encefalopatie (în decursul primelor săptămâni), lezarea cornului anterior medular, necroze musculare

Prognostic: mortalitate la evoluţii uşoare de circa 10%, la evoluţii grele până la 50%, cauze de deces: dereglare autonomă (asistolie) şi hipoxie cerebrală în cazul incubaţiei tardive

Obligativitatea declarării: bolii sau decesului

2.3.2.17. *Botulismul*

Agent patogen: Clostridium botulinum (anaerob); producţia de toxine în absenţa aerului (cel mai frecvent în conserve)

Fiziopatologie: limitarea eliberării acetilcolinei în plăcile neuromotorii (pareze flasce) şi în terminaţiile nervoase autonome (insuficienţă vegetativă)

Tablou clinic

- **prodrom**: greaţă (timp de latenţă 12-36 de ore)
- **deficite de nervi cranieni**: pareze ale muşchilor oculari, pareze faciale, pareza muşchilor masticatori, pareza vălului palatin, imposibilitatea deglutiţiei
- **tetrapareze** accentuate proximal, inclusiv muşchii intercostali
- **simptome vegetative** (pot lipsi în cazuri particulare): midriază, paralizã vezicalã, intestinală, tahicardie, uscăciunea gurii
- **tulburări de contienţă** (10%), cauză neclară

Diagnostic suplimentar

- **confirmarea toxinei** prin inoculare pe cobai
- **neurografie**:
  - potenţiale motorii de sumare (în cazul lipsei atrofiei), VCN şi latenţă distală – normale
  - *decrement semnificativ la o stimulare serie de 30 Hz* şi la stimulare după contracţie arbitrară maximală, eventual decrement la stimulare serie de 3 Hz
- **LCR**: posibilă creşterea albuminei şi/sau pleiocitoză

Diagnostic: tablou clinic şi confirmare de toxină prin încercare pe animale

Terapie

- **antitoxină-botulinică** 500 ml i.v. numai după un test intradermic şi conjunctival
- **spălătură gastrică, sondă gastrică, purgaţie**
- **eventual ventilaţie** cu supraveghere permanentă (din cauza tulburărilor autonome şi pericolului insuficienţei respiratorii)

Prognostic: mortalitate la 10%, la supravieţuitori prognosticul este bun

Obligativitatea declarării: în caz de suspiciune, boală şi deces

2.3.3. Infecţii cu ciuperci

2.3.3.1. *Privire generală*

Agent patogen :Aspergilius (de mai multe tipuri), Candida albicans, Cryptococcus neoformans

Epidemiologie: incidenţa 60/100.000 locuitori/an, micoze cu Candida >> micoze cu Aspergilius; criptococoza este una din cele mai frecvente complicaţii la bolnavii de SIDA

Factori predispozanţi: imunodeficienţă primară şi secundară a bolilor maligne şi hemoblastozelor, diabet zaharat, tuberculoză, traumatisme, arsuri, abuz de heroină şi alcool, chimioterapie mai îndelungată, tratament cu corticoizi, pacienţi imunodeficienţi (steroizi, neoplasme, SIDA)

Patogeneză

- **porţi de intrare**: căi respiratorii > tract gastrointestinal > piele (arsuri), răspândire hematogenă; tropism ridicat pentru SNC pentru genul Cryptococus şi Aspergilius şi mai puţin pentru Candida
- **leziuni diferite în SNC în funcţie de agentul patogen**: Candida → cu predilecţie meningite, Cryptococus - cu predilecţie encefalite granulomatoase, Aspergilius → granuloame cerebrale şi infarcte cerebrale hemoragice

Forme clinice de manifestare independente de agentul patogen

- **meningită bazală granulomatoasă**: deficite ale nervilor cranieni, crize epileptice, pareze, alte sindroame de focar
- **meningoencefalită cronică**: evoluţie recidivantă cu febră, cefalee, meningism, semne de HIC (→ p. 346), semne de focar
- **abcese cerebrale** (→ p. 93)

Diagnostic suplimentar

- **CT**: abcese
- **LCR**
  - confirmarea microscopică a ciupercii pe frotiu sau soluţii Samson sau cultură
  - confirmarea antigenului: capsule de polizaharide (90%)
  - pleiocizoză câteva sute de celule/µl cu precădere limfocite, puţine cu nucleu segmentar
  - proteine crescute
  - raportul de glucoză (LCR/sânge) < 0,5

Diagnostic diferenţial: meningită tuberculoasă (→ p. 96), encefalite virale (→ p. 77), abcese bacteriene (→ p.93), toxoplasmoză (→ p. 104)

Terapie

- **mai jos agenţi patogeni respectivi**
- **durata**: până la 6 luni, apoi control la 1/2 ani timp de 2-3 ani
- **abcese**: operaţie

Prognostic: netratat: mortalitate 80-90%; tratată: supravieţuire circa 75% (adesea cu deficite)

2.3.3.2. *Candidoze ale SNC*

Factori predispozanţi: neutropenie, stare de convalescenţă după intervenţii chirurgicale abdominale mari, abuz de droguri i.v., cateter arterial sau venos de lungă durată

Tablou clinic: infecţia primară cu Candida se caracterizează prin agravarea gradată a stării generale şi creşterea temperaturii, leucocitoză şi anemie; manifestare SNC numai în 2% din toate micozele sistemice; meningoencefalită bazală subacută până la cronică, pareze ale nervilor cranieni (clinic discrete), stază papilară, ocazional para- şi tetrapareze

Diagnostic suplimentar

- **CT, IRM**: abcese
- **LCR**: pleiocitoză medie, cu nucleu polimorf până la monocitar, marcată proteinorahie, raport scăzut de glucoză şi nivel mărit de lactat; în evoluţie, sinteza intratecală de trei clase (cu precădere IgA)
- **diagnostic etiologic**: microscopie (coloraţie Gram sau cu albastru de metilen); cultură; aglutinare latex cu anticorpi specifici; confirmare de anticorpi cu ajutorul ELISA

Diagnostic: confirmare de agent patogen în ser sau LCR

Diagnostic diferenţial: meningită tuberculoasă (p. 96), encefalită virală (p. 77), abcese bacteriene (p. 93), toxoplasmoză (p. 104)

Terapie

- **terapie combinată** cu amfotericina B şi flucitozin; la administrare de amfotericină doza iniţială de 1 mg în 100 ml timp de 30 minute (control monitonizat), administrare i.v. în glucoză 5%, protejat de lumină
  - ➢ *dozare*:

Ziua	Amfotericina B	Fluciosin (Ancotil)
1	0,1 mg/kg corp/zi i.v.	150 mg/kg corp/zi
2	0,2 mg/kg corp/zi i.v.	150 mg/kg corp/zi
3	0,3 mg/kg corp/zi i.v.	150 mg/kg corp/zi

- **în caz de intoleranţă** fluconazol (Diflucan) drept monoterapie, primele 3 zile 1 x 800 mg, apoi 1 x 400 mg/zi

Prognostic netratată: mortalitate 80-90%, tratată supravieţuire de circa 75% (adesea cu deficite)

2.3.3.3. *Criptococoza SNC*

Factori predispozanţi: deficite ale celulelor T (mai ales în SIDA), apariţia germenilor patogeni în gunoiul de la porumbei dar şi în sucul fructelor şi laptele de la vaci cu mastită criptococică; infestare prin inhalare

Tablou clinic: prodrom: cefalee, diaree, subfebrilitate, apatie, în evoluţie meningită bazală cu deficite ale nervilor cranieni şi edem papilar

Diagnostic suplimentar

- **LCR**: pleiocitoză „colorată", proteinorahie uşoară, sinteze intratecale IgG şi IgM
- **confirmare** de agent patogen: frotiu LCR, confirmare de antigen în testul Latex (LCR, ser, urină) cultură de ciuperci
- **CT, IRM**: criptococom

Diagnostic: cefalee cronică şi confirmarea antigenului (în LCR)

Terapie

- **fluconazol** (Diflucan) primele 3 zile 1 x 800 mg i.v. apoi 1 x 400 mg/zi i.v.
- **la intoleranţă** terapie combinată amfotericina B şi flucitozin (dozare: ca la candidoză)

Evoluţie: mortalitate după 3 luni

2.3.3.4. *Aspergiloza SNC*

Agent patogen: cel puţin 6 serotipuri, cel mai important germen uman patogen: Aspergillus fumigatus; germen care se adaptează oriunde, mai ales în fân, cereale, pământ de flori, animale de casă

Factori predispozanţi: imunosupresie, neutropenie prelungită, tratament cu corticoisteroizi, alcoolism

Tablou clinic: mai întâi pneumonie cu febră mare, crize epileptice, tulburări rapide de conştienţă, insuficienţă respiratorie, simptomatologie de hipertensiune intracraniană

Diagnostic suplimentar

- **CT, IRM**: nici un rezultat patognomonic; hipodensiăţi difuze cu formare de spaţii în anumite condiţii, cu arii hiperdense circumscrise (sângerare), formare de abcese
- **LCR**: la început pleiocitoză mică, mai târziu mai accentuată, cu nucleu polimorf; proteinorahie marcată, cantitate redusă de glucoză şi nivel crescut de lactat, în evoluţie sinteze intratecale de trei tipuri (cu precădere IgA)
- **diagnostic etiologic**: biopsia cerebrală pentru confirmarea germenului este neapărat necesară (microscopie, cultură), deoarece confirmarea în LCR este relativ nesigură, iar dozarea anticorpilor din sânge sau LCR la persoanele care au primit tratament imunosupresiv este nesigură

Diagnostic: confirmare de agent patogen în LCR respectiv în biopsia cerebrală (negativă → alte suspiciuni)

Terapie

- amfotericina B 1-1,5 mg/kg corp/zi i.v.
- la intoleranţă: itraconazol (Sempara®) 400 mg/zi p.o.

Evoluţie şi prognostic: letalitate crescută (număr mic de cazuri → fără prognostic precis)

2.3.4. Infecţii cu protozoare

2.3.4.1. *Toxoplasmoza SNC*

Agent patogen: Toxoplasma gondii

Anatomie patologică: encefalită necrotică multifocală

Fiziopatologie

- **infecţie** prin carne crudă, secreţii umane, excremente de pisică
- **persistenţa agentului patogen** (trofozoiţi) în macrofage, celule cardiace şi muşchi scheletici
- în **imunodeficienţe** eliberarea de toxoplasme
- în **SIDA** înmulţirea macrofagelor cerebrale

Tablou clinic: la pacienţii imunocompetenţi nu se evidenţiază simptomatologie neurologică specifică

Diagnostic suplimentar

- **LCR** pleiocitoză uşoară, rareori sinteză specifică IgM respectiv confirmare de agenţi patogeni, în infecţia HIV frecvent lipsă de IgM, nici o modificare de titru
- **CT**: captări inelare de substanţă de contrast cu edem perifocal, delimitare marcată a substanţei albe frontale, ganglioni bazali; rareori leziuni în trunchiul cerebral sau cerebel; leziunile vechi se calcifică
- **IRM**: multiple hiperintensităţi de semnal

Diagnostic: imagistică şi serologie LCR

Terapie

- **terapie acută** pirimetamină (Darapim) 100 mg/zi p.o. timp de 3 zile, apoi 50-75 mg/zi şi clindamicină (Sobelin) 2400 mg/zi p.o. sau i.v. şi acid folic 30-45 mg/zi timp de 3-8 săptămâni; la terapie combinată 80-90% răspund favorabil
- **profilaxia recidivelor**: pirimetamină 25 mg şi sulfadoxină 500 mg (Fansidar) 2 tbl./săptămână şi acid folic 30 mg 1 tbl./săptămână
  - ➢ la imunodeprimaţi profilaxia de durată este neapărat necesară deoarece în caz contrar sunt 80% recidive

Evoluţie şi prognostic ale toxoplasmozei cerebrale: netratată la imunosuprimaţi este aproape totdeauna mortală; la infectaţi HIV toxoplasmoza cerebrală conduce la o imunodeficienţă şi mai avansată; cca 10% dintre pacienţi mor în timpul tratamentului, cca 80% în decurs de 1 an datorită altor complicaţii asociate cu SIDA

2.3.4.2. *Malaria*

Agent patogen

- **malaria tropica**: Plasmodium falciparum (perioadă de incubaţie 9-14 zile)
- **malaria tertiana**: Plasmodiul vivax sau Plasmodium ovale (perioadă de incubaţie 10-20 de zile)
- **malaria quartana**: Plasmodium malariae (perioadă de incubaţie 15-30 de zile)

Epidemiologie: răspândită în regiunile tropicale şi subtropicale, mai ales în Asia de Sud-Est, Africa de Est şi Centrală; se recomandă profilaxie diferenţiată în funcţie de regiune

Anatomie patologică

- **afectări condiţionate imun**: producţie mărită de factor de necroză tumorală şi Interferon
- **perturbaţii microvasculare**: "blocaje" capilare prin eritrocite atacate de paraziţi, imunovasculită

- **formare de endotoxine** – permeabilitate capilară crescută şi formare de edem cerebral

Tablou clinic

- **general**: puseuri neregulate de febră (Malaria tropica), respectiv în ritmuri de 48 ore (Malaria tertiana) respectiv 72 de ore (Malaria quartana); cefalee, artralgii, vertij, vomă, diaree, anemie, hepatosplenomegalie
- **neurologic** (numai Plasmodium falciparum): tulburări de conştienţă până la comă, deficite focale, crize epileptice, hiperkinezii, tulburări de mobilitate a ochilor, spasm al maseterului, bruxism, sughiţ, rareori mielite
- **modificări psihice** (toţi agenţii patogeni): psihoză simptomatică

Diagnostic suplimentar

- **LCR**: creşterea lactatului şi scăderea glucozei (prin glicoliză anaerobă), eventual, proteinorahie uşoară
- **CT**: edem cerebral (în cazuri grave)

Diagnostic: confirmarea agenţilor patogeni în frotiul de sânge („picătură groasă"; eventual repetarea de mai multe ori la intervale de 8 ore)

Diagnostic diferenţial: infecţii prin viruşi gripali, adenoviruşi, virusul hepatitei, bruceloză, tifos, paratifos, holeră, tuberculoză miliară; b. Weil, febra de Malta, boala somnului, febra Denga

Terapie [869]

- **generală**: toxicitate mare de substanţe singulare, de aici:
  - doza generală de clorochină maxim 1.800 mg/zi
  - aplicaţie intravenoasă şi cel târziu după 3 zile se trece pe administrare orală
  - durata totală a terapiei maxim 7-10 zile
- **tulpini sensibile la clorochin**: chinină 25 mg/kg corp/zi în 500 ml NaCl 0,9% în 3 doze zilnice timp de 2-4 ore sau clorochină (Resochin) 4 x 200 mg/zi i.m.
- **tulpini rezistente la clorochin**: chinină (vezi mai sus) şi pirimetamină (25 mg)-sulfadoxină (500 mg)(Fansidar) 3 x 1 tbl. P.o.
- **tulpini rezistente la clorochin şi pirimetamină/sulfadoxină**: chinină (vezi mai sus) şi meflochină (Lariam) 3-2-1 tbl. la interval de 6-8 ore sau halofantrină (Halfan) 3 x 500 mg la interval de 6 ore sau doxiciclină (Vibramycin) 2 x 100 mg p.o.

Complicaţii: (cu precădere în cazul malariei tropica), şoc, insuficienţă renală, edem pulmonar, coagulare intravasculară diseminată

Profilaxie [94, 565]

- **Clorochin** (Arthrabas, Resochin, Weinmerquin), administrabil şi la gravide şi la copii mici; 300 mg pe săptămână p.o., la cei peste 75 kg greutate corporală: 450 mg/săptămână p.o.
- **Progual** (Paludrine) 200 mg (2 x 1 tbl.) pe zi
- **Meflochină** (Lariam) 250 mg (1 tbl.) pe săptămână, nu se administrează la gravide şi copii sub 8 ani, risc general mărit de sindrom postmalarie (crize comiţiale, psihosindrom)
- **Doxiciclină** 100 mg (1 tbl) pe zi, nu la gravide şi copii sub 8 ani

Prognostic: în caz de supravieţuire, urmările neurologice sunt bune; în evoluţie fulminantă acută mortalitate este de cca 50%

Obligativitatea declarării: în caz de boală şi deces

2.3.5. Parazitoze

2.3.5.1. *Cisticercoza*

Agent patogen : Taenia solium

Epidemiologie: afecţiune parazitară frecventă a SNC; incidenţă mai mare în ţările slab dezvoltate din America Latină, Asia şi Africa; rareori în Europa de Vest

Patogeneză: infestare datorită alimentelor insuficient fierte; penetrarea germenilor prin peretele stomacului; răspândire hematogenă şi limfogenă cu infecţii ale SNC >> muşchii scheletului, ţesut adipos, ochi; în SNC formare de cisticerci (reacţie inflamatorie din limfocite, plasmocite şi eozinofile în jurul agentului patogen), în evoluţie calcificarea peretelui chistului

Tablou clinic: perioada de incubaţie este de săptămâni până la 30 de ani, tabloul clinic seamănă cu al unei meningite cronice; crize epileptice, cefalee, HIC, deficite focale

Diagnostic suplimentar

- **serologie**: ELISA în ser: sensibilitate 70%, specificitate 70%, Immunoblot

- **radiografia** coapsei – calcificări în părţile moi
- **CT**: captare de substanţă de contrast periferică – inel, calcificări granuloamatoase (cu contrast mai puternic), chisturi (izodense, cu contrast redus), hidrocefalie
- **IRM**: aprecierea evoluţiei bolii (cu substanţă de contrast)
- **LCR**: pleiocitoză şi creşterea proteinelor (40-80%), eozinofilie (10-40%)
- **scaun**: ouă de paraziţi

Diagnostic: serologic sau (la serologie negativă şi menţinerea suspiciunii) cu ajutorul rezultatelor CT şi IRM

Diagnostic diferenţial

- **meningoencefalită**: tuberculoză (→ p. 96), bruceloză, sarcoidoză (→ p. 110)
- **mici calcifieri în CT/IRM**: toxoplasmoze şi tumori calcifiate (oligodendrogliom) (→ p. 130), echinococoza (→ p. 107)
- **formarea chisturilor în CT/RMN**: abcese cerebrale (→ p. 93), tumori chistice, echinococoza (→ p. 107)

Terapie

- **Praziquantel** (Biltricide, Cysticide) 50 mg/kg corp/zi în 3 doze p.o. timp de 15 zile şi dexametazonă 12 mg p.o. pentru 2-3 săptămâni; în caz de administrare concomitentă de fenitoin sau cortizon concentraţia efectivă de praziquantel în ser scade!
  - ➢ complicaţii: Reacţie-Herxheimer (fără cortizon> 90%, cu cortizon 10-20%)
- **alternative**: albendazol (Eskazole) 15 mg/kg corp/zi p.o. 8 zile

Complicaţii

- meningită cronică → hidrocefalie (30-40%) (→ p. 205)
- endarterita cisticercoasa → infarcte cerebrale
- **chisturi flotante sau pedunculate** → HIC (→ p. 346)

2.3.5.2. *Echinococoza*

Agent patogen: Echinococcus granulosus (tenie canină), Echinococcus multiocularis (tenie la vulpe)

Epidemiologie: apariţie sporadică la distanţe mari, mai frecvent în ţări cu creştere intensivă a oilor

Factori predispozanţi: infecţie prin alimente care au fost contaminate cu excremente de câine sau vulpe, predispoziţie prin natura serviciului la crescătorii de câini, oieri, măcelari

Anatomie patologică: tropism: ficat (70%), plămân (20%), SNC (2%); în 50-70% sunt chisturi echinococice intracerebrale la tineri de până la 15 ani; importante sunt efectele secundare formării de chisturi, precum şi efectele alergizante ale lichidului chistic; din cauza pericolului anafilaxiei, puncţia chisturilor este strict contraindicată

Simptomatologie clinică: iniţial semne de afectare hepatică (icter, colangită, ascită etc.) şi pulmonară (dispnee, bronşită); la copii frecvent semne de creştere a presiunii cerebrale, mai rar deficite focale şi crize epileptice; la adulţi mai întâi deficite focale, apoi semne de HIC; în afectare spinală: parapareze şi tulburări ale funcţiilor vezicii

Diagnostic suplimentar

- **laborator**: eozinofilie şi creşterea IgE în ser în funcţie de severitatea infecţiei
- **LCR**: facultative modificări inflamatorii, între altele cu eozinofilie; dependenţa modificărilor de apropierea chisturilor de spaţiile cu LCR
- **serologie**: test de hemaglutinare, anticorpi fixatori de complement şi ELISA
- **CT**: rezultate caracteristice: chisturi solitare rotunde cu margini izodense ascuţite şi conţinut hipodens, de regulă nici un edem şi nici captare de substanţă de contrast; ocazional calcifierea peretelui chistului; la perforarea chistului formare de edem şi captare de substanţă de contrast ca semne de inflamare acută

Diagnostic: serologic

Diagnostic diferenţial: metastaze (→ p. 138), abcese (→ p. 93), cisticercoze (→ p. 106)

Terapie: după posibilităţi îndepărtarea chisturilor în totalitate, dacă nu este posibil acest lucru: tratarea cu albendazol (Eskazole) 15 mg/kg corp/zi timp de 40 de zile, apoi pauză de terapie de 15 zile, repetare multiplă a acestui ciclu de terapie şi continuarea în funcţie de rezultatul ei

Evoluţie şi prognostic: funcţie de localizare şi numărul chisturilor; în îndepărtarea completă a chisturilor prognostic bun

2.3.6. Boli cauzate de prioni [651, 854]

2.3.6.1. *Boala Creutzfeldt-Jakob - BCJ (Encefalopatie subacută spongiformă)*

Genetică: transmis 85% sporadic 15% autosomal (Gena Prion-Proteinei (PrP) pe braţul scurt al cromozomului 20), multiple mutaţii, cu diferite evoluţii clinice

Epidemiologie: până în 1994 cca 62 de cazuri ale unei transmisii iatrogene prin: transplant de cornee, electrozi EEG de profunzime, instrumente chirurgicale şi hormoni de creştere; transmitere de la om la animal

Anatomie patologică: pierdere corticală şi subcorticală de neuroni, glioze, degenerare spongioasă, formare de amiloid, fără modificări inflamatorii

Tablou clinic

- **simptome precoce**: oboseală, depresie, tulburări de somn, inapetenţă, pierdere în greutate
- **evoluţie demenţială** (rapid progresivă), simptome cerebeloase, tulburări extrapiramidale (mioclonii, hiperkinezie, rigiditate), anxietate, semne piramidale, fasciculaţii
- **simptome tardive**: semne de decorticare
- **biopsie cerebrală**: rareori executată; nici un fel de consecinţe terapeutice; instrumente de unică folosinţă (pericol de infectare)

Diagnostic suplimentar

- **EEG**: 0,5-1/s unde trifazice (*periodic sharp wave complexes*), adesea numai pasagere împreună cu apariţia de mioclonii; în comparaţie cu alte demenţe progresive sensibilitate 67%, specificitate 86% ş778ţ
- **CT**: atrofie corticală (final)
- **LCR**:
  - ➢ enolază specifică neuronilor (NSE): domeniu de referinţă 5-20 µg/l, > 35 ng/ml patologic; drept parametru screening (nespecific, totuşi orientativ)
  - ➢ S 100 şi proteină 14-3-3: examinare în centrul de referinţă (vezi mai jos)

Diagnostic [636]

- **sigur**: confirmare neuropatologică a PrPCJD în ţesutul cerebral prin imunohistochimie, prin Histoblot sau Imunoblot
- **probabil**: demenţă avansată cu o durată de cel mult 2 ani şi
  - ➢ două din patru semne neurologice:
    - o tulburări vizuale şi/sau cerebrale (ex. nesiguranţă la mers)
    - o semne piramidale şi/sau extrapiramidale (ex. rigiditate)
    - o mioclonii
    - o mutism akinetic
  - ➢ complexe perodice *sharp-wave* pe EEG
- **posibil**: prevalează criteriile clinice; EEG repetat fără modificări tipice

Terapie: nu se cunoaşte o terapie cauzală

Profilaxie: respectarea măsurilor de igienă intraspitaliceşti

Evoluţie: timp mediu de supravieţuire 6-12 luni, marjă mare de variaţie (3 săptămâni-13 ani)

Obligativitatea declarării: la îmbolnăvire sau deces

2.3.6.2. *Variantă a bolii Creutzfeldt-Jakob (Varianta BCJ) [874]*

Etiologie: boală prionică prin transmiterea probabil de germen ESB (encefalita spongiformă bovină) la om

Anatomie patologică

- degenerare spongiformă relativă, pierdere de neuroni şi astrocitoză iniţial în ganglionii bazali şi în talamus
- caracteristică principală: PrP-plăci în întreg encefalul şi cerebel, totuşi cu incidenţă mică în ganglionii bazali, în talamus şi hipotalamus
- asemănare mare a plăcilor prionice cu plăcile din boala Kuru (centru puternic eozinofil cu contur palid)

Tablou clinic: vârsta, cel mai adesea sub 35 de ani (9/10 dintre pacienţi), primul simptom fiind mai ales bizareriile comportamentale, disestezie şi dureri ale membrelor inferioare, apoi se instalează rapid ataxia; urmează demenţa, totuşi rareori tulburări de memorie

Diagnostic suplimentar

- **EEG**: nici o modificare tipică pentru BCJ
- **biopsie cerebrală**: histologie (vezi mai sus) şi confirmarea proteinei Prion în Westernblot

Diagnostic: tablou clinic, rezultat histologic şi confirmarea proteinei prionice
Prognostic: timp mediu de supravieţuire 1 an după diagnosticare

2.3.6.3. *Sindrom Gerstmann-Straussler (GSS)*

Genetică: transmis predominant autosomal, multiple mutaţii ale genei prionice cu diferite aspecte clinice, fără dispoziţie sexuală
Anatomie patologică: plăci amiloide, colorabile cu anticorpi anti-PrP, degenerarea fasciculelor spinocerebeloase, corticospinale, degenerarea substanţei cenuşii
Tablou clinic

- **debutul bolii**: frecvent între 40-50 de ani (maxim 25-66 ani)
- **iniţial**: simptome cerebeloase (în primul rând ataxie la mers şi statică)
- **mai târziu**: ataxie a extremităţilor, tulburări oculomotorii, dizartrie, bradikinezie, semne piramidale, lezarea celulelor cornului anterior, involuţie demenţială tardivă
- **rareori**: mioclonii, crize epileptice, orbire, mutism

Diagnostic suplimentar: **LCR**: enolază neuronspecifică (NSE)>35 mg/ml drept parametru screening (nespecific, totuşi orientativ)
Diagnostic: ca la boala Creutzfeldt-Jakob (→ p. 108)
Terapie: nu se cunoaşte nici o terapie cauzală
Evoluţie:1-10 ani, frecvent 4-5 ani

2.3.6.4. *Insomnia familială fatală (FFI)*

Genetică: transmisie dominantă autosomală, până acum numai o mutaţie punctuală la Codon 178 al Priogenei
Anatomie patologică: atrofie anteroventrală a nucleului talamusului, a cortexului arhicerebelos şi a olivei; gliază a cortexului cerebral
Tablou clinic: oboseală progresivă, mioclonie, tremor, ataxie, dizartrie, tulburări de memorie dar fără demenţă, disfuncţii autonome cu hipertonie simpatică, dereglări ale ritmului circadian a ACTH, cortison, STH şi melatonină
Diagnostic: clinică şi anamneza familială
Terapie: nu se cunoaşte nici o terapie cauzală
Evoluţie: 1-2 ani

2.3.7. Meningite şi encefalite aseptice

2.3.7.1. *Meningită aseptică*

Etiologie

- **colagenoze** ca boli de fond
- **medicamente**:
  - *antiinflamatorii nesteroide*: ibuprofen, naproxen
  - *antibiotice*: sulfametazol, trimetoprim, isoniazid, fenazopiridin, cefalexin, cefazolin, ceftazidin
  - *chimioterapice*: azatioprin, citozin, arabinozid
  - listă detaliată la [134,667]

Fiziopatologie: inexact cunoscută; tip I al unei reacţii de hipersensibilizare (IgE- modulat), în puţinele cazuri cercetate nu s-a confirmat nici un complex imunologic din anticorpi şi medicamente
Tablou clinic

- dezvoltarea simptomelor neurologice în interval de câteva ore după aplicarea/administrarea medicamentului, durata simptomelor 24-72 de ore
- **iniţial**: frecvent febră rapid crescătoare (până la 40°C), vertij, cefalee, fotofobie
- **participare encefalitică**: convulsii, tulburări ale conştienţei
- **facultativ**: prurit, eczantem, conjunctivită, edem al feţei, mialgii, artralgii, limfadenopatie

Diagnostic suplimentar

- laborator: leucocitoză, eozinofilie
- LCR: presiune mărită până la 40 cm H_2O, pleiocitoză granulocitară (50-5000/µl), tulburări de barieră (proteine totale: 500-5000 mg/l)

Diagnostic: relaţie temporală cu administrarea medicamentului, tablou clinic, LCR inflamator şi excluderea altor cauze

Diagnostic diferențial: meningite induse de germeni, sarcoidoză (→ p. 110)
Terapie: simptomatică, eventual steroizi (prednisolon 50-100 mg/zi p.o. pentru 2-3 zile)
Prognostic: restitutio ad integrum în decurs de câteva zile

2.3.7.2. *Boala Boeck (sarcoidoză)*

Definiție: boală sistemică granulomatoasă de etiologie necunoscută
Epidemiologie: prevalență 20-50/100.000 locuitori (RFG), poate deveni simptomatic la orice vârstă, maxim la 25-45 ani, fără preferințe sexuale; incidență mare la afro-americani și în Suedia
Anatomie patologică

- granuloame (celule epiteloide înconjurate de limfocite și macrofage; eventual celule gigant cu mai mulți nuclei, fără cazeificare centrală); pot apărea în toate organele, cel mai frecvent în nodulii limfatici mediastinali și periferici
- **SNC**: meningo-encefalite bazale granulomatoase cu participarea nervilor cranieni și a vaselor cerebrale bazale

Tablou clinic

- **tipic**: pareze faciale periferice (→ p. 275) sau alte deficite de nervi cranieni, tulburări hipotalamice (diabet insipid, amenoree), tulburări de vedere (stază papilară, atrofie optică) și epilepsie focală
- **nervi cranieni**, cu precădere
  - ➢ N. VII: prin granuloame în glanda parotidă sau la baza creierului (26%)
  - ➢ N. VIII: tulburări de auz (12%), nistagmus (9%)
  - ➢ N. II: atrofie optică (12%), stază papilară prin granuloame în teritoriul nervului optic și chiasmei
- **SNC**:
  - ➢ polidipsie/poliurie (diabet insipid: 21%), tulburări ale apetitului, amenoree (prin granuloame în hipotalamus și hipofiză)
  - ➢ psihoze organice, crize epileptice (focale, secundare generalizate), hemipareze (adesea prin angeită granulomatoasă), ataxie (prin granuloame în cerebel), sindroame medulare
- **nervi periferici**: polineuropatie de tip Multiplex (prin infiltrație granulomatoasă)
- **musculatură**: deficite simetrice, subacute, predominant proximal (rar: prin miozită granulomatoasă; poate fi singura manifestare)
- **afectarea plămânilor** (90%)
- **afectarea pielii/ochilor** (12%), patologie oculară în endomopatii

Diagnostic suplimentar

- **radiografie toracică**: umbre sub formă de fluture (prin limfadenopatie hilară), eventual leziuni pulmonare
- **CT**: granuloame sub formă de cavități calcificate care absorb substanță de contrast, captare de substanță de contrast în meninge; eventual hidrocefalie
- **IRM**: granuloame sub forma de hiperintensități multiple bazale și periventriculare în T2
- **ser**: VSH crescut, eozinofilie, mărirea ACE la 50%
- **LCR** în neurosarcoidoză: pleiocitoză limfocitară cu 10-200 celule/µl (50-70%), proteinorahie crescută (40-70%), creșterea ACE (60%, vezi mai jos), creștere de lizozim (75%), creștere β-2 microglobulină, prezența de IgG/Benzioligoclonale pozitiv (70%)
  - ➢ *Angiotensin Converting Enzime (ACE)*: pe baza concentrației reduse de enzime în LCR și condițiunările metodice, pentru examinare este necesară o concentrație de 50-100 ori a LCR
    - o domeniu de referință: ser 62-167 nmol/Min/ml, LCR 0,24-1,8 nmol/Min/ml (la o barieră hematolichidiană intactă)
    - o interpretare: specificitate relativ mică (mărite și în alte procese inflamatorii) și sensibilitate redusă (este posibilă existența unei neurosarcoidoze și la concentrații normale)
- **bronhoscopie**: spălătura bronșică cu precizarea T4/T8-ratio (CD4/CD8>5), în imaginea celulei cu procent mărit de limfocite (>20%), biopsia nodulilor limfatici hilari
- **scintigrafie cu Gallium**: captare în granuloame pulmonare și extrapulmonare; se pretează pentru controlul activității
- **testul Kveim-Nickerson**: test intradermic cu țesut Boeck uman drept antigen, evaluare după săptămâni prin biopsie; 20% fals negativ, 5% fals pozitiv

Diagnostic

- **sigură**: tablou clinic cu confirmare histologică a granuloamelor tipice prin biopsie
- **probabilă**: clinic cu rezultate tipice prin metode imagistice şi de laborator

Terapia neurosarcoidozei

- **imunosupresie** cu corticosteroizi; nu sunt studii controlate, terapie pragmatică cu 40-60 mg Prednison/zi iniţial, reducere la 20 mg/zi de întreţinere (timp de 3 luni); doza de întreţinere după simptomatologia clinică pentru > 1 an
  - ➢ alte imunosupresive: azatioprin (1-2 mg/kg corp/zi), metotrexat, ciclosporin
- **terapie simptomatică** în hidrocefalie (→ p. 205), epilepsie, tulburări hormonale

Evoluţie: la neurosarcoidoză rareori remisiuni spontane; 2/3 subacut monofazic; 1/3 cronic recidivant; stabilizare la 70-90%; 55% după terapie fără simptome

2.3.7.3. *Boala Behçet*

Definiţie: vasculită imuncomplexă de etiologie neclarificată

Epidemiologie: în Europa de Vest este o boală rară, în regiunea Mării Mediterane şi în Orientul Mijlociu şi Îndepărtat se întâlneşte mai des, date exacte despre prevalenţa sa nu se găsesc în Europa; Neuro-Behçet este mai frecvent la purtători HLA-B51 şi HLA-DRw52; M:F =2:1

Criterii diagnostice

- **criterii principale**: afte orale recidivante, modificări cutanate (leziuni asemănătoare nodulilor eritematoşi, tromboflebită, leziuni asemănătoare acneei, hiperiritabilitate), leziuni oftalmologice (irite hipopion recidivante, iridociclite, corioretinite), ulceraţii genitale
- **criterii colaterale**: artralgii sau artrită a articulaţiilor mari, tulburări gastrointestinale (de ex. ulcer iliocecal), epididimită, manifestări vasculare (obstrucţii vasculare, anevrisme), tulburări nervoase centrale
- **evaluare**:
  - ➢ *sindrom Behçet complet*: toate cele 4 criterii principale
  - ➢ *sindrom Behçet incomplet*: 3 criterii principale sau hipopionirită recidivantă sau corioretinită şi un alt simptom principal

Tablou clinic neurologic: debutul bolii la orice vârstă (vârful la 20-40 de ani); evoluţii asemănătoare ca la SM; ocazional: meningită, tromboză de sinusuri venoase sau tromboză arterială (→ p. 51) sau ocluzii arteriale: nevrită optică, pareze de nervi cranieni, deficite focale (emisfere cerebrale, trunchiul cerebral, cerebel), crize epileptice, psihosindrom organic (→ p. 17), rareori leziuni spinale

Diagnostic suplimentar

- **IRM, CT**: focare diseminate în substanţa albă şi cenuşie, infarcte, semne de tromboză venoasă sau tromboză de sinus
- **laborator**: leucocitoză cu deviere spre stânga, reacţie inflamatorie acută
- **LCR**: pleiocitoză limfocitară, tulburări de barieră, rareori sinteză IgG
- **EEG**: modificare generală, focare

Diagnostic: tablou clinic şi modificări de LCR

Diagnostic diferenţial: sindrom Reiter, sindrom-Vogt-Koyanagi-Harada, sarcoidoză (→p. 110), colagenoze (→ p. 72)

Terapie

- **în complicaţii neurologice**: Prednisolon iniţial 100-200 mg/zi
- **intermitent**:
  - ➢ *azatioprin* (Imurek) 2-3 mg/kg corp/zi p.o., eventual ciclofosfamidă (Endoxan) iniţial 1-3 mg/kg corp/zi; doza de întreţinere 50 mg/zi
  - ➢ *clorambucil* (Leukeran) iniţial 0,1 mg/kg corp/zi p.o., doză de întreţinere 2 mg la 1-2 zile

Evoluţie: fazele acute de zile până la câteva săptămâni, recidive după ani până la decenii

2.3.7.4. *Meningită Mollaret*

Etiologie: reactivarea unei infecţii cu VZV, Herpes simplex sau CMV; frecvent nu se stabileşte nici o infecţie sigură

Epidemiologie: rareori, până în 1992 s-au publicat maxim 50 de cazuri

Criterii diagnostice [536]

- **atacuri recidivante de febră cu iritaţie meningeală**: cefalee, vertij, vomă, meningism

- **durată de atac de mai multe zile** cu dureri generalizate şi intervale fără simptome (săptămâni sau luni)
- **pleiocitoză în LCR** eventual cu confirmarea celulelor endoteliale (nepatognomonice)
- **restitutio ad integrum**

Terapie: nu se cunoaşte un tratament specific

2.3.7.5. *Encefalită Rasmussen [15, 292]*

Generalităţi: inflamaţie cronică focală a parenchimului cerebral cu atrofie ulterioară; < 100 cazuri individuale în literatură; fără frecvenţe regionale; predispoziţie familială pusă în discuţie de unii autori
Etiologie: neclară, teorii: 1. infecţie cronică virală (comunicări despre confirmări de ADN, de CMV, EBV şi enterovirusi) 2. boli autoimune: la o parte dintre pacienţi confirmarea de anticorpi IgG faţă de subunitatea-receptor-glutamat R3 (GluR3)
Fiziopatologie: reactivitatea încrucişată a anticorpilor antiproteina de legătură a aminoacizilor bacterieni periplasmatici cu GluR3 (molecular mimicry), legarea acestor anticorpi de structurile neuronale →inducerea unei inflamaţii locale → creşterea eliberării de glutamat?; creşterea permeabilităţii barierei hematoencefalice → agravarea inflamaţiei
Anatomie patologică

- **în stadiul activ**: noduli microganglionari, infiltrate perivenoase de limfocite, neuronofagie, reacţie gliofibrilară
- **în stadii mai târzii**: pierderi neuronale, gliază, infiltrate singulare de limfocite, atrofia unei emisfere

Tablou clinic

- **debutul bolii** mai ales la vârsta copilăriei/adolescenţei (85% înainte de împlinirea vârstei de 10 ani); frecvent după o infecţie cu febră; iniţial, aproape totdeauna, cu deficite focale sau generalizate care cresc ca frecvenţă
- **dezvoltarea unei epilepsii parţial continue** (cca 50%)
- **în plus, lent progresiv**: mioclonii, hemipareze, hemianopsie, retard, disfazie (la afectarea hemisferei dominante)

Diagnostic suplimentar

- **LCR**: pleiocitoză, proteinirahie crescută, sinteze intratecale IgG, confirmarea de anticorpi contra GluR3
- **EEG**: activitate *spike-wave* difuză
- **IRM** semnal hiperintens în T2 emisferic unilateral

Diagnostic: tablou clinic, IRM şi biopsie
Diagnostic diferenţial: vasculite imunitare, sarcoidoză, alte inflamaţii SNC
Terapie

- simptomatică: anticonvulsive (cu efect limitat), antispastice
- îndepărtarea operatorie a ţesuturilor cerebrale modificate inflamator, parţial controversată

Prognostic prost: evoluţie demenţială progresivă

2.3.7.6. *Encefalopatie Hashimoto [406]*

Generalităţi: encefalopatie rareori autoimună în asociaţie cu tiroidită autoimună (eventual clinic nemanifest), până acum 20 de cazuri descrise (19 femei, 1 bărbat) de vârstă medie 41(12-58) ani
Tablou clinic

- **tip vasculitic**: episoade apoplectiforme, cu deficite focale neurologice, stări de confuzie, deficite cognitive, crize epileptice, somnolenţă tranzitorie, comă
- **tip progresiv difuz**: debut insidios, agravare continuă, progresivă (posibile fluctuaţii); deficite cognitive până la demenţă, frecvent crize focale sau generalizate, stări psihotice cu confuzie, tulburări de conştienţă, mioclonii, ataxie

Examinare: reflexe vii, semne piramidale
Diagnostic suplimentar

- **anticorpi**: MAK (anticorpi microsomali – normal până la 1/100) şi TAK (anticorpi Thyreoglobulin – normal până la 1/100) = crescuţi
- **LCR**: facultativ pleiocitoză mononucleară, proteinorahie uşor crescută, benzi oligoclonale prezente
- **IRM** adesea leziuni bilaterale, subcorticale, hiperintense în T2

Diagnostic: tablou clinic al unei encefalite multifocale şi confirmarea de anticorpi
Terapie: Prednison 50-150 mg/zi, durata terapiei (funcţie de starea clinică) 1 săptămână-2 ani
Prognostic: îmbunătăţire sub terapie în medie după 4-6 săptămâni, prognostic general bun, la tipul 1 vasculitic mai bună decât la tipul progresiv difuz

2.4. Boli demielinizante

R. Kaiser (versiune medicală de Viorica Mihailovici)

2.4.0.1. *Scleroza multiplă (SM) Encefalomielita diseminată*

Epidemiologie: prevalenţă 30-80/100.000 locuitori în Europa; F: M =1,7:1

Genetică

- rudele de gradul I au un risc de îmbolnăvire crescut de 15-25 ori
- complexul major de histocompatibilitate: HLA-Dr2,-Dw2,-B7,-A3

Anatomie patologică

- plăcile de demielinizare sunt multiple, diseminate pe suprafeţe mari; se dezvoltă mai ales perivenos
- coexistă plăcile de demielinizare active (moi, edematoase, prost delimitate, de culoare trandafirie) cu plăcile vechi (aspre, tari, gri)
- în stadiul incipient se constată predominanţa macrofagelor cu conţinut de mielină (celule cu corpi granulo-grăsoşi); ulterior se adaugă limfocite, perivenos proliferează astrocitele şi oligodendrocitele
- în plăcile vechi se constată lipsa celulelor inflamatorii, predominanţa fibrelor demielinizate şi gliază astrocitară
- plăcile se localizează cu predilecţie în nervii optici, substanţa albă periventriculară, trunchiul cerebral, cerebel, substanţa albă din lobii frontali şi cordoanele posterioare medulare cervicale

Forme evolutive

- **SMRR Scleroză multiplă recurent remisivă**: pusee bine definite cu remisiune completă sau persistenţa unor semne minime; între pusee nu se constată elemente de progresivitate a bolii
- **SMPP Scleroză multiplă progresivă în pusee**: progresivitate în pusee cu remisiune completă
- **SMSP Scleroză multiplă secundar progresivă**: iniţial sub formă de pusee ulterior cu evoluţie progresivă cu sau fără pusee, acompaniată de remisiune incompletă a puseelor
- **SMPCP Scleroză multiplă primar cronic progresivă**: de la început cu progresiune lentă a simptomelor bolii fără o agravare bruscă sub formă de pusee cu faze temporare de platou şi remisiuni foarte discrete ale simptomelor bolii
  - ➢ alte caracteristici: vârstă mai mare la debut (38 *vs* 28 ani), rareori nevrită optică ca simptom de debut, adeseori parapareze, la examinarea IRM se evidenţiază leziuni mai puţine şi mai mici decât la SM sub formă de pusee, frecvent fără leziuni cerebrale, foarte rar preluare de substanţă de contrast

Tablou clinic

- **debut**: cu precădere între 20 şi 40 de ani, numai în cca 7% din cazuri sub 20 de ani şi în 12% din cazuri după 50 de ani
- **simptome precoce**: tulburări de sensibilitate (30-40%), nevrită optică (20-30%)
- **frecvent**:
  - ➢ tulburări motorii: mono-, hemi- şi parapareză, mioclonii, exagerarea reflexelor osteotendinoase, prezenţa reflexelor patologice, lipsa reflexelor cutanate abdominale, hipertonie piramidală.
  - ➢ tulburări de sensibilitate: semnul Lhermitte-pozitiv ("şoc electric" de-a lungul coloanei vertebrale la mişcările capului, cu precădere la flexie), parestezii, prurit, senzaţie de constricţie în centură sau corset, senzaţie de cald şi frig cu distribuţie adesea asimetrică şi accentuată distal, mână inabilă
  - ➢ tulburări cerebeloase: ataxie, tulburări de mers, dismetrie, nistagmus, tremor intenţional, dizartrie
  - ➢ simptome oculare: decolorare papilară temporală; pareze ale nervilor oculomotori (III, IV, VI), oftalmoplegie internucleară (OPIN) (→ p. 21)
  - ➢ tulburări vezicale: retenţie, incontinenţă, micţiuni imperioase
- rareori: crize epileptice (2-3%), descărcări tonice de trunchi cerebral, polineuropatie, dureri, nevralgie bilaterală de trigemen
- evaluare clinică după EDSS (→ p. 430)

Diagnostic suplimentar

- **lichid cefalorahidian (LCR)** (→ p. 389)
  - ➢ *numărul celulelor* la 50% normal, la restul în medie 11 elemente/mm^3 (între 6-50)
  - ➢ *bariera hematoencefalică* la 90% intactă, la 10% albuminorahie până la maxim 16 x 10^{-3}
  - ➢ *reacţie imună intratecală*: IgG > 0,7 la 75%, sinteză intratecală după formula Reiber la 90%, confirmare de benzi oligoclonale la 95%
- **potenţiale evocate**: în evoluţia bolii se întâlnesc latenţe patologice la:
  - ➢ potenţialele evocate vizual (PEV) până la 80%
  - ➢ potenţialele evocate senzitiv (PES) median şi tibial până la 60%
  - ➢ potenţialele evocate acustic (PEA) până la 40%
  - ➢ stimularea magnetică transcraniană (SMT) până la 80%

- **rezonanţă magnetică nucleară (IRM)**: zone multiple de hipersemnal în imaginile ponderate în T2 în cordoanele medulare posterioare, în substanţa albă periventriculară, ocazional şi subcortical, la până la 90% dintre bolnavi

Criterii diagnostice [635]

- **SM sigură clinic** (*clinically definite MS*, CDMS):
  - ➢ două pusee şi
    - o tablou clinic pentru două leziuni separate sau
    - o tablou clinic pentru o leziune şi o altă leziune subclinică (evidenţiată prin explorări neurofiziologice sau neuroradiologice)
- **SM sigură la examen tipic de laborator** (*laboratory-supported definite MS*, LSDMS):
  - ➢ două pusee şi tablou clinic sau paraclinic pentru o leziune şi sinteză IgG sau benzi oligoclonale în LCR sau
  - ➢ puseu şi tablou clinic pentru două leziuni separate şi sinteză IgG sau benzi oligoclonale în LCR
  - ➢ puseu şi tablou clinic pentru o leziune şi evidenţiere paraclinică a unei alte leziuni separată de aceasta şi sinteză IgG sau benzi oligoclonale in LCR
- **SM probabilă clinic** (*clinically probable MS*, CPMS):
  - ➢ două pusee şi tablou clinic pentru o leziune sau
  - ➢ puseu şi tablou clinic pentru două leziuni separate sau
  - ➢ puseu şi tablou clinic pentru o leziune şi evidenţiere paraclinică a altei leziuni
- **SM probabilă la examinare tipică de laborator** (*laboratory-supported probable MS*, LSPMS):
  - ➢ două pusee şi sinteză IgG sau benzi oligoclonale în LCR

Diagnostic diferenţial

- **neuroborrelioza cronică** (→ p. 98): frecvent tulburări spastico-ataxice ale mersului, cu tulburări sfincteriene, ocazional nevrită retrobulbară, diferenţiere cu ajutorul examenelor serologice şi ale LCR
- **neurolues** (p. 100): simptomatologie diversă, se diferenţiază prin examen serologic şi al LCR
- **SIDA** (→ p. 85): modificări inflamatorii diseminate, o primă manifestare a infecţiei HIV; serologie HIV pozitivă
- **neurosarcoidoză** (→ p. 110), în anumite situaţii simptomatologie foarte asemănătoare, diferenţiere cu ajutorul *angiotensin converting enzyme* (ACE) în ser şi eventual şi în LCR, radiografie toracică (propagare prin hilul pulmonar) spălătură bronşică ($T_{4/8}$ Ratio)
- **vasculite cerebrale** (→ p. 67): frecvent cefalee şi tulburări semnificative ale conştienţei, elemente diagnostice prin VSH, proteina C reactivă, anticorpi antinucleari, modificări ale fracţiunilor complementului, eozinofilie, leucopenie; angiografie cerebrală
- **lupus eritematos cu afectare cerebrală** (→ p. 73): frecvent crize epileptice, cefalee, psihosindrom organic, afectări ale nervilor cranieni, participare viscerală a organelor deseori în evoluţie, diferenţiere prin anticorpi ANA şi anticorpi antiADN
- **granulomatoza Wegener** (→ p. 70): vasculite necrozante ale plămânului şi rinichilor, polineuropatie, neuropatie craniană, granuloame în sfera rino-faringiană
- **boala Whipple** (→ p. 101): tulburări de conştienţă, tulburări de vedere, oftalmoplegie, mioclonii; confirmarea macrofagelor PAS-pozitive în biopsia din dura mater şi scoarţa cerebrală
- **mitocondriopatii**: participarea muşchilor şi a sistemului nervos central
- altele: sindromul Sjögren, boala Behçet (→ p. 111), adrenoleucodistrofia (→ p. 214), atrofia optică Leber, malformaţia Arnold-Chiari (→ p. 200), deficitul de vitamina B12 (→ p. 223), ataxia spinocerebeloasă, sindromul Cadasil (→ p. 66), infecţia HTLV-I

Terapia în faza acută

- **corticosteroizi** (→ p. 409):
  - ➢ *indicaţie:* terapie cu doze mari de cortizon numai atunci când pacientul prezintă un tablou clinic tip mono-, hemi- şi parapareză, tulburări de coordonare, tulburări de vedere; nu orice puseu sau agravare uşoară (de ex. parestezii pentru câteva zile) sunt tratabile cu corticosteroizi; pe de altă parte nu numai puseele grave, ci şi cele frecvente înrăutăţesc prognosticul general al SM; în puseele frecvente uşoare se recomandă terapie cu doze mari de cortizon
  - ➢ *eficace în puseul acut*
  - ➢ *nici o diferenţiere semnificativă între cortizon şi ACTH*
  - ➢ *la administrare de doze mari nu se constată nici o diferenţiere semnificativă între administrarea orală şi cea intravenoasă [9]*

➢ *efecte secundare minime la o terapie cu doze mari*: cu 0,5-1 g metilprednisolon/zi timp de 5 zile, apoi oral timp de 8-10 zile

➢ *terapie permanentă*: nu există indicii privind o eficacitate suplimentară

➢ *interval-terapie cu doze mari (4 x /an)* posibil în cazurile cu evoluţie progresivă cronică primară [112]

➢ folosirea terapiei intrarahidiene (pericol de meningoencefalită şi arahnoidită aderenţială)

Profilaxia puseelor

- **generalităţi**: premisa unei evaluări a efectului terapeutic este cunoaşterea evoluţiei clinice a ultimilor doi ani fără terapie; abateri de la aceste recomandări pot apărea la primele manifestări cu tulburări obiective importante şi numeroase plăci diagnosticate prin IRM
- **indicaţie**:
  - ➢ ≥ 2 pusee pe an cu creşterea EDSS în serie cu ≥ 0,5
  - ➢ un puseu important în ultimii doi ani cu creşterea EDSS în serie >0,5 şi creşterea numărului şi/sau volumului plăcilor de demielinizare depistabile la IRM în interval de 2 ani
- **tratament**:
  - ➢ eficacitate dovedită prin studii clinice şi date IRM:
    - o interferon β-1a (Avonex®) 1 x 6 mil.UI pe săptămână i.m.
    - o interferon β-1a (Rebif®) 3x6 mil. UI pe săptămână s.c.
    - o interferon β-1b (Betaferon®) 3,5 x 8 mil.UI pe săptămână s.c. respectiv la 2 zile
  - ➢ eficacitate dovedită prin studii clinice, dar până în prezent există puţine date IRM:
    - o glatirameracetat (Copaxone®) 1 x 20 mg s.c. zilnic
    - o imunoglobulină G 1 x 0,2 g/kg corp i.v. lunar [191]
  - ➢ eficacitate limitată, studii clinice insuficiente numeric, fără date IRM:
    - o azathioprin (Imurek®) [892]: 2,5 mg/kg corp zilnic (2-4 x 50 mg); se recomandă numai cînd variantele terapeutice 1 şi 2 nu sunt tolerate sau nu se pot lua în consideraţie
- **apreciere asupra tratamentului primar al puseelor de SM**: din cauza deosebirilor din protocolul studiilor şi al grupelor de pacienţi, rezultatele sunt doar parţial comparabile; pentru orientare contribuie: progresia bolii, rata puseelor şi compatibilitatea:
  - ➢ afectare în mai mică măsură (EDSS < 3) şi puţine pusee: preparatele interferon β şi Copaxone se pare că sunt la fel de eficace
  - ➢ leziuni mai importante (EDSS>3) şi pusee mai frecvente: pe baza datelor IRM se constată un efect mai bun al interferonului β-1a (Rebif) şi interferonului β-1b (Betaferon) în doze mai mari
- **aprecieri în cazul eşecului terapiei**:
  - ➢ definiţie: fără stabilizare sau creştere a frecvenţei puseelor în decurs de 2 ani şi/sau agravarea semnificativă a EDSS (creştere cu >1 în EDSS în decurs de 1 an)
  - ➢ în cazul insuccesului terapiei cu interferon β-1a (Avonex®) sau glatirameracetat (Copaxone®) se va administra interferon β-1a (Rebif®) sau interferon β-1b (Betaferon®) (din cauza dozelor mari)
  - ➢ în cazul insuccesului terapiei cu interferon β-Ia (Rebif) sau interferon β-Ib (Betaferon®): din cauza mecanismelor diferite de acţiune se poate încerca administrarea de glatirameracetat (Copaxone®)
  - ➢ la o progresie rapidă (la un EDSS<6 crestere cu > 1,0 puncte într-un an): vezi la SM secundar progresivă

Terapia SM progresivă cronică primară: eventual terapie cu doze mari de cortizon 3 luni (până în prezent există în acest sens un singur studiu pozitiv), nu se cunoaşte nici o terapie etiologică, se poate recurge la tratament simptomatic

Terapia SM secundar progresivă

- **generalităţi**: până în prezent nu a fost recomandată sau acceptată nici o formă de terapie; în momentul de faţă (10/98) nu există indicaţie pentru nici un medicament pentru tratamentul SM cronice progresive → este necesară o lămurire amănunţită a pacientului şi un protocol de tratament
- **indicaţii posibile**:
  - ➢ creşterea rapidă sau semnificativă a leziunilor invalidante (evoluţie spre scaunul cu rotile respectiv la un EDSS < 6 creşterea EDSS cu > 1 punct respectiv la un EDSS > 6 creştere cu 0,5 puncte într-un an)
  - ➢ noi tulburări progresive apărute în evoluţie în sfera psihică (concentrare, gândire), concomitent cu agravarea aspectelor IRM [659]

- **tratament:**
  - interferon β-1b (Betaferon®); rezultatele din iunie 1998 ale unui studiu de 2 ani pe pacienţi cu SM secundar progresivă au dovedit o ameliorare notabilă a tabloului clinic (vezi sub terapie), până în prezent nu există o indicaţie a IFN β-Ib pentru forma evolutivă cronic progresivă
  - ciclofosfamidă (Endoxan®); nu este recomandată încă această terapie
  - mitoxantron (Novantron®); nu este recomandată încă această terapie
- **variante de terapie prezente sau viitoare**:
  - până în prezent nu se recomandă tratament cu interferoni: interferon β-Ib (Betaforen) (dacă se va indica tratamentul SM secundar progresive; 1999 (?), ciclofosfamidă sau mitoxantron
  - la un tratament prealabil cu interferon β-Ia (Rebif) sau interferon β-Ib (Betaforen):
    - eventuală combinaţie cu azatioprin (Imurek); până acum nu există studii publicate; tratamentul este posibil în cadrul studiilor controlate în centre specializate
    - trecere pe ciclofosfamidă sau mitoxantron

Terapie simptomatică

- **antispastică**:
  - baclofen (Lioresal®): se începe cu 2 x 5 mg/zi eventual se creşte cu 2 x 5 mg/săpt. până la 4 x 20 mg/zi
  - dantrolen (Dantamacrin®): se începe cu 2 x 25 mg/zi eventual se creşte cu 2 x 25 mg/săpt. până la 4 x 50mg/zi
  - tizanidin (Sirdalud®): se începe 3 x 2 mg/zi, eventual se creşte cu 4-8 mg/săpt. până la cca 24 mg/zi
  - tetrazepam (Musaril®): se începe cu 1 x 25 mg/zi, se creşte eventual cu 25 mg/săpt. până la cca 4 x 50mg/zi
- **oboseală (astenie)**: amantadin (PK Merz®) 200-300 mg/zi p.o. [416]
- **mioclonii**:
  - clonazepam (Rivotril®): se începe cu 1 mg/zi, eventual se creşte cu 2-4 mg/săpt. până la 8 mg; între altele eficace şi pentru nistagmusul vertical
  - acid valproic (de ex. Ergenyl®): se începe cu 600 mg/zi, eventual se creşte cu 300-600 mg/săpt. până la 2.400 mg/zi
- **tremor intenţional**:
  - propranolol (Dociton®): se începe cu 40 mg/zi, se creşte până la 200 mg/zi
  - primidon (de ex. Mylepsinum®): se începe cu 25 mg/zi, se creşte lent până la 3 x 125 mg/zi
  - manşete de plumb de 300-700 g (micşorează amplitudinea tremorului)
  - operaţie stereotaxică în cazul tremorului neinfluenţat medicamentos pentru recâştigarea capacităţii de utilizare a braţului
- **tulburări sfincteriene** (→ p. 304): monitorizarea actului micţional

Evoluţie

- **definiţia "puseului"**: un puseu = durata simptomatologiei este de minim 24 de ore; un nou puseu poate fi luat în consideraţie când există un interval de minim o lună faţă de precedentul
- **rata puseelor**: în medie 0,2-1,2/an
- **forme evolutive**: definiţii vezi mai sus
  - evoluţie benignă (30%): după 15 ani de boală doar leziuni minore cuantificate cu mai puţin de gradul III pe scala Kurtzke (de ex. uşoară hemipareză, ataxie moderată)
  - evoluţie malignă (<5%): în decurs de 3-5 ani reducere importantă a autonomiei (dependenţă de scaunul cu rotile)
- **debutul bolii**:
  - sub formă de pusee la 80%, cu precădere înainte de 25 de ani
  - cronic progresiv la 20% cu precădere după 40 de ani
- 50% dintre pacienţi suferă al 2-lea puseu în decurs de 2 ani [704]
- 50% dintre pusee se îmbunătăţesc spontan în decurs de 2 luni
- 50% dintre cazurile cu evoluţie în pusee trec în decurs de 10 ani într-o formă de evoluţie cronică
- **după 25 de ani** 1/3 sunt încă capabili de muncă şi 2/3 pot încă merge
- **sarcină**: în timpul sarcinii s-a constatat diminuarea puseelor, fenomen întâlnit şi în primele 3-6 luni postpartum [66]

- **factori prognostici** [704]:
  - forma evolutivă la debut: forma cu evoluţie în pusee este mai favorabilă decât cea progresivă, formele monosimptomatice evoluează mai favorabil decât cele polisimptomatice; plăcile de demielinizare reduse numeric şi de dimensiuni mici constatate la IRM evoluează mai favorabil decât plăcile mari şi grupate, prezenţa la debut a mai multor pusee are semnificaţie nefavorabilă
  - sex: la sexul F evoluţia pare mai favorabilă decât la sexul M (numai în primii 5 ani)
  - vârsta: la cazurile cu debut înainte de 40 de ani evoluţia este mai favorabilă decât după această vârstă
  - remisiune: remisiune aproape completă şi durabilă după primul puseu are semnificaţie favorabilă
  - simptomatologie: debutul localizat (nervul optic, măduva spinării) are semnificaţia unei evoluţii mai favorabile în comparaţie cu leziunile diseminate

2.4.0.2. *Nevrita retrobulbară*

Tabloul clinic

- **diminuarea vederii** (vedere ca prin ceaţă sau ca prin voal), instalată brusc; ocazional perturbarea recunoaşterii culorilor, scotom central, fotofobie sau sensibilitatea irisului, foarte rar orbire; uneori variaţii induse de căldură şi de orele zilei (fenomenul Uhthoff), mai frecvent unilateral, în cazul diminuării vederii bilateral sunt mai frecvente alte cauze (vezi DD)
- **dureri la mişcarea globilor oculari**

Diagnostic suplimentar: examinarea de fund de ochi, campimetrie, potenţiale evocate vizual, analiză LCR
Diagnostic diferenţial: papilita/nevrita retrobulbară din SM, neuroborrelioza (→ p. 98), neuroluesul (→pag.100), neurosarcoidoza (→ pag.110), lupusul eritematos (→ p. 73; în acest caz nu doar răspunsul la cortizon, ci şi dependenţa de acesta întreruperea induce o agravare)
Terapie [47]: metilprednisolon i.v. 500 mg/zi timp de 3 zile, apoi 1 mg/kg/zi per os timp de 10 zile
Evoluţie: evoluţie progresivă timp de 1-2 zile, regresivă în decurs de 2-4 săptămâni, ocazional şi câteva luni, 1/3 remisiune completă, 25% diminuarea acuităţii vizuale reziduale cu >30%
Prognostic [683]: în decurs de 2 ani evoluează 20%, în decurs de 5 ani cca 40% şi în decurs de 15 ani 45-80% dintre pacienţi dezvoltă SM

2.4.0.3. *Neuromielita optică (Sindromul Devic)*

Anatomie patologică: demielinizare numai în nervul optic, fără a fi afectat encefalul sau măduva spinării; în măduvă necroze şi formări de vacuole, puţine infiltrate limfocitare [497]; se aduce din nou în discuţie o patogeneză comparabilă cu a SM [497];
Tabolu clinic: evolutiv acut şi fulminant: pierderea uni- sau bilaterală a vederii şi mielită transversă, rareori neuropatie periferică
Diagnostic suplimentar

- **LCR**: uşoară pleiocitoză, hiperalbuminorahie, frecvent fără sinteză intratecală de IgG, ocazional auto-anticorpi anti-proteina de suport din astrocite (*glial fibrillary astrocyte protein*)
- **IRM**: plăci hiperintense T2 (nespecific) în măduva spinării, dar nu în creier

Terapie: nu se cunoaşte nici o terapie sigură; posibile doze mari de corticosteroizi, ciclofosfamidă
Prognostic: mortalitate 50%

2.4.0.4. *Scleroza difuză (boala Schilder)*

Anatomie patologică: zone demielinizate prost delimitate, neobişnuit de mari frecvent în substanţa albă, adesea asimetric, ocazional cu extindere spre corpul calos
Tablou clinic: copii > adulţi, debut frecvent cu simptome psihice, apoi simptome neurologice ca deficite ale câmpului vizual, cecitate corticală, nevrită retrobulbară, leziuni ale căii piramidale, simptome bulbare
Evoluţie: monofazică, fără pusee
Diagnostic suplimentar: IRM, modificări de LCR ca în SM

2.4.0.5. *Encefalomielita acută diseminată (EMAD)*

Etiologie

- **parainfecţioasă**: apare la câteva zile după o infecţie cu virusii rujeolei, varicelei, variolei, oreionului, cu adenovirusi şi virusi gripali
- **postvaccinală**: după administrare de substanţe cu proprietăţi haptogene (cu precădere rabie, rujeolă)

Anatomie patologică: demielinizare, infiltrate limfocitare perivenoase
Tablou clinic: debut cu febră, cefalee, vomă, confuzie, tulburări ale vigilenţei (de la apatie până la comă), în evoluţie hemipareze, semne cerebeloase, nevrită optică

Diagnostic suplimentar

- **LCR**: facultativ pleiocitoză, hiperalbuminorahie şi sinteză intratecală de IgG, modificări generale, în special sinteza IgG începe cu 6 (?) luni în urmă
- **IRM [385]**: sensibil, dar nespecific, modificări asemănătoare ca în SM; deoarece este vorba de o evoluţie monofazică se evidenţiază leziuni (plăci) floride (care absorb substanţa de contrast) şi nu se remarcă asocieri de plăci mai noi şi mai vechi ca în SM (lipsesc studiile în acest sens)

Diagnostic

- infecţie în antecedente, tablou clinic şi examen LCR
- diagnosticul poate fi considerat sigur dacă până în cca 6 luni după eveniment nu mai apare nici un nou puseu sau o nouă agravare

Terapie

- **nu există studii controlate !**
- **terapie cu doze mari de cortizon** : 500 mg metilprednisolon/zi, timp de 5 zile
- **imunoglobuline** 5 x 5g/zi cinci zile consecutiv [310]
- **puls -terapie cu Endoxan** 1 g la intervale de 3 până la 4 săptămâni
- continuarea terapiei imunosupresive (de ex. plasmafereză) în funcţie de evoluţie

Evoluţie: monofazică, mortalitate până la 30%, în cazul depăşirii primei săptămâni prognosticul va fi bun

2.4.0.6. *Mieloopticoneuropatia subacută (MONS)*

Generalităţi: boală rară, mai frecventă în Japonia, se pare în relaţie cu administrarea de derivaţi oxichinoleinici (antidiareic) şi pare a avea legătură cu un factor constituţional

Anatomie patologică: demielinizare simetrică a căilor piramidale, a cordoanelor medulare dorsale şi a nervului optic

Tabloul clinic: iniţial tulburări progresive de sensibilitate, apoi deficite motorii şi tulburări de vedere

Diagnostic suplimentar

- **electroneurografie**: latenţe prelungite
- **potenţiale evocate/SMT**: conducere întârziată prin căile aferente şi eferente

2.5. Boli paraneoplazice

R. Kaiser (versiune medicală de Viorica Mihailovici)

2.5.0.1. *Generalităţi*

Definiţie: sindroame neurologice, care apar în asociere cu o formaţiune tumorală; aceste sindroame nu sunt realizate prin efectele directe ale masei tumorale, nu sunt determinate de metastazele acesteia sau de apariţia unei meningite carcinomatoase

Clasificare: până acum nu există o clasificare unanim acceptată; se utilizează unele variante de clasificare în funcţie de aspectele anatomo-clinice sau după anticorpii prezenţi

- **clasificarea clinico-anatomică [14,262,639]**:
  - ➢ creier şi nervi cranieni: degenerescenţă paraneoplazică a cerebelului, sindrom opsoclonus-mioclonus, encefalită limbică, encefalită de trunchi cerebral, nevrită optică, retinopatie paraneoplazică
  - ➢ măduva spinării: mielită, mielopatie necrozantă, boala neuronului motor, sindrom Stiffman
  - ➢ sistem nervos periferic şi ganglioni spinali: neuronopatie subacută senzorială (NSS), polineuropatie senzitivă, neuropatie autonomă, poliradiculită acută, mononevrită multiplex şi nevrita plexală, neuropatii pancreatice (tumori ale celulelor insulare active endocrin), neuropatii periferice în paraproteinemii
  - ➢ joncţiune neuromusculară şi muşchi: neuro-miotonie, sindrom Lambert-Eaton, dermatomiozită, miozită necrozantă acută, miopatie în cazul sindromului carcinoid
- **clasificare după prezenţa anticorpilor [533,535,639]**

Anticorpi anti-	Sindrom neurologic	Carcinoame frecvent asociate	Imunohistologie/ citochimie	Immunoblot Reacţii	Proprietăţi antigenice
Hu/ANNA-l.Tip IIa	Encefalită limbică, encefalită de trunchi cerebral, neuropatie subacută senzitivă autonomă	Ca-bronşic cu celule mici>Ca-pulmonar şi de prostată, seminom, neuroblastom	Colorarea nucleilor tuturor celulelor neuronale, mai puţin şi a citoplasmei	38-40 kDa precum şi 43 kDa proteina recombinantă (HuD)	proteină de legătură RNA/DANN specifică neuronilor
Ri/ANNA-2 tip lib	Sindrom opsoclonus-mioclonus	Ca-mamar>Ca-bronşic cu celule mici, neuroblastom şi meduloblastom	Colorarea nucleilor tuturor celulelor neuronale ale SNC	55 kDa şi 80 kDa, precum şi proteina 55 kDa recombinantă (NOVA)	proteina de legătură RNA, semnificaţie pentru maturizarea/ diferenţierea neuronilor
Yo/APCA - 1/PCA-l	Degenerescenţă cerebeloasă subacută cu ataxie pronunţată, dizartrie şi nistagmus	Ca-ovarian>Ca-uterin, Ca-mamar Cazuri individuale: limfom, adeno- Ca pulmonar şi parotidian	Colorarea citoplasmei (granulară) şi axonilor proximali ale celulelor Purkinje	34 şi 62kDA din celule tumorale Purkinje precum şi proteine	62 kDa = proteina de legătură DANN
Tr/APCA-2/PCA-2 -	Degenerescenţă cerebeloasă lent progresivă cu dizartrie ocazională şi nistagmus	Boala Hodgkin	Colorarea citoplasmei (fin-granulară) celulelor Purkinje	până acum nu se cunoaşte nici o proteina definită	nu se cunoaşte
Recoverin	Degenerescenţă retiniană subacută	Ca-bronşic cu celule mici > decât fără celule mici, Ca-mamar şi de endometru	Colorarea neuronilor retinieni, celulelor cu conuri şi bastonaşe	23 kDa şi 48	asemănător Visinin proteinei ?, Calmodulin, proteina de legătură r < 2+ Ca
Amphi-physin	Sindrom Stiffman	Ca-mamar, Ca-bronşic cu celule mici, Ca de colon, boala Hodgkin, timon	Colorarea celulelor neuronale	128 kDa, izolat şi din celule neuronale	Legătură la Dynamin: endocitoze ale veziculelor sinaptice
VGCC/ Sinapto-tagmin	Sindrom Lambert-Eaton	Ca-bronşic cu celule mici, Ca-epidermoid	Colorarea sinapselor	53 kDa (Sinapto-tagmin)	proteine de legătură presinaptice r< 2+ Ca

Legendă:
Hu, Ri, Yo: iniţialele primilor pacienţi la care s-au descris aceste sindroame
ANNA: *anti-neuronal-nuclear-antibody* (anticorpi nucleari-anti-neuronali)
APCA: *anti-Purkinje-cell-antibody* (anticorpi-anti-celule Purkinje)
PCA: *Purkinje-cell-antibody* (anticorpi celule Purkinje)
VGCC: voltage gated calcium channels (anticorpi contra canalelor de calciu voltaj dependente)
Epidemiologie: prevalenţa:0,5-2% dintre pacienţii cu tumori, cel mai frecvent la cei cu carcinoame bronşice celule mici şi tumori ginecologice; referitor la frecvenţa pacienţilor cu afecţiuni neurologice primare nu există d
Diagnostic

- **asocierea simptomatologiei neurologice cu o suferi[illegible] tumorală**
- **anticorpi specifici** în ser şi/sau LCR, uneori sindrom inflamator în LCR cu uşoară pleiocitoză limfocitară, hiperalbuminorahie uşoară şi eventual sinteză IgG intratecală
- **excluderea altor cauze**, în special a metastazelor (→ p. 138) sau a unei meningite carcinomatoase (→ p. 140)

Terapie [42,534,771]

- **îndepărtarea tumorii**: frecvent tumora primitivă este atât de mică încât se descoperă mai întâi metastazele; deoarece în patogenie se postulează o reacţie încrucişată de anticorpi împotriva antigenelor tumorale şi antigenelor neuronale (sau musculare), îndepărtarea tumorii nu are o influenţă certă asupra sindroamelor neurologice paraneoplazice
- **terapia imunosupresivă/modulatorie** (→ p. 413): cortizon, azatioprin, ciclofosfamidă, gamaglobulină i.v. şi plasmaferează, administrate imediat după debut (în decurs de câteva zile până la săptămâni după apariţia simptomelor neurologice) şi împreună cu rezecţia concomitentă a tumorii dau rezultate foarte promiţătoare, deşi uneori efectul nu este sigur

Evoluţie şi prognostic: sindroamele paraneoplazice pot apărea după luni sau ani de la descoperirea tumorii propriu-zise; media supravieţuirii după descoperirea tumorii este de circa 2 ani (1 lună până la 7 ani)

2.5.0.2. Encefalita limbică

Generalităţi [142,692]

- **tumori primare**: Ca-bronşic cu celule mici > Ca-pulmonar – fără celule mici, Ca de prostată, seminom, neuroblastom
- **autoanticorpi**: Hu/ANNA-1, tip IIa

Sindroame neurologice asociate-Hu apar frecvent în combinaţie

Anatomie patologică

- **macroscopic** atrofie a hipocampului cu extindere către coarnele temporale, aspectul macroscopic poate fi şi neconcludent
- **microscopic** pierdere regională de neuroni cu glioză reactivă şi noduli microgliali, infiltrate perivasculare de limfocite şi macrofage
- **distribuţie**: sunt afectaţi lobii temporali (partea mezială, hipocampul şi amigdala); modificări discrete în girusul cingular, în cortexul insular şi frontobazal, în ganglionii bazali şi în diencefal

Tablou clinic: debut subacut cu afectarea memoriei de scurtă durată, anxietate şi tulburări de somn, agitaţie şi confuzie, psihoză paranoidă, halucinaţii, depresie; în evoluţia ulterioară ocazional ataxie la mers, hemipareză, crize focale complexe, tulburări ale termoreglării

- **asociere frecventă** cu neuropatia senzitivă subacută

Diagnostic suplimentar

- **confirmare de anticorpi Hu-/ANNA-l** în ser şi/sau LCR
- **LCR**: facultativ pleiocitoză uşoară, hiperalbuminorahie şi sinteză IgG intratecală
- **EEG**: în faza incipientă adesea neconcludentă, în evoluţia ulterioară modificări generale, ocazional manifestări de focar, totuşi fară complexe periodice ca în encefalita cu herpes simplex
- **IRM**: modificări cu semnale hiperintense temporale sau cu localizare frontală în imaginile ponderate în T2; leziunile pot fi unilaterale, şi mai rar bilaterale; uneori leziunile sunt sub forma unor procese înlocuitoare de spaţiu care nu preiau substanţa de contrast

Diagnostic diferenţial

- **encefalită**: cu precădere encefalită determinată de virusul Herpes-simplex (→ p. 81) (modificări asemănătoare în IRM, cu preluare de substanţă de contrast) dar şi alte encefalite acute sau determinate de virusuri lente (*Slow-virus*)
- **demenţe degenerative** (→ p. 152)
- **leziuni ischemice bilaterale**
- **vasculite cerebrale** (→ p. 67) encefalopatie de iradiere
- **gliomatoză cerebrală**: în IRM în stadiul incipient hiperintensităţi de semnal asemănătoare celor din encefalita limbică, în evoluţie pot apărea procese expansive care preiau substanţa de contrast
- **encefalopatii**: tulburări de caracter, tulburări ale conştienţei, totuşi fără modificări IRM; toxice, de ex. prin metotrexat, carmustin, citosin-arabinosid, asparaginază, precum şi metabolice prin hormoni, hipercalcemie, encefalopatie hepatică

2.5.0.3. *Encefalita de trunchi cerebral /encefalita bulbară*

Generalităţi: tumori primare şi auto-anticorpi ca în encefalita limbică

Anatomie patologică: leziuni asemănătoare encefalitei limbice; distribuţie variabilă a leziunilor în trunchiul cerebral, mai ales în bulbul rahidian, în planşeul ventriculului IV şi în oliva inferioară; în cele mai multe cazuri substanţa neagră nu este implicată dar se citează şi cazuri la care sunt localizate focare inflamatorii

Tablou clinic: vertij, greaţă, ataxie, nistagmus, paralizie bulbară, tulburări de oculomotricitate, mioclonii diafragmatice

Diagnostic suplimentar

- **confirmare de anticorpi-Hu-/ANNA-1** în ser şi/sau LCR
- **LCR**: facultativ pleiocitoză uşoară, hiperalbuminorahie şi sinteză IgG intratecală
- **diagnostic de excludere** (vezi DD)

Diagnostic diferenţial: encefalite de trunchi cerebral determinate de agenţi patogeni, cu precădere în infecţii cu listeria şi viruşi (varicella zoster)

2.5.0.4. Neuropatia senzitivă subacută

Sinonime: ganglionita, sindromul Denny-Brown

Generalităţi: tumori primare şi auto-anticorpi identici ca în encefalita limbică

Anatomie patologică

- **în stadiul incipient** infiltraţii limfocitare în ganglionii spinali senzitivi
- **în evoluţia ulterioară** lipsesc semnele de inflamaţie, totuşi apare degenerescenţa celulelor neuronale; degenerescenţă secundară a rădăcinilor şi cordoanelor dorsale ale măduvei spinării

Tablou clinic: debut cu tulburări de sensibilitate la membrele superioare şi inferioare şi ocazional la nivelul trunchiului; în cazuri individuale şi dureri radiculare; la început distribuţie asimetrică mai târziu simetrică, diminuarea reflexelor; după câteva săptămâni până la luni dezvoltarea unei ataxii senzitive manifeste

Diagnostic suplimentar

- **confirmarea anticorpilor Hu-/ANNA-1** în ser şi/sau LCR
- **LCR**: frecvent hiperalbuminorahie
- **examinări electrofiziologice**: potenţiale de acţiune semnificativ scăzute, viteza de conducere senzitivă (VCS) diminuată; participare abia perceptibilă a fibrelor motorii; în potenţialele senzitive evocate, amplitudini diminuate, creşterea latenţei

Diagnostic diferenţial

- **polineuropatii de altă etiologie** cu precădere prin vincristin, cisplatin sau taxol (→ p. 249), lipsă de vitamina B-12, tabes dorsal, sindrom-Sjögren
- **metastaze epidurale,** menigita carcinomatoasă (→ p. 140)

2.5.0.5. *Neuropatia autonomă*

Generalităţi: tumori primare şi auto-anticorpi ca în encefalita limbică

Anatomie patologică: în cazuri individuale confirmarea unei degenerări a plexului mezenteric, precum şi a unei infiltrări a plexului cu limfocite şi macrofage

Tablou clinic: debut subacut cu motilitate redusă a stomacului şi intestinelor (constipaţie), tulburări circulatorii cu hipotensiune ortostatică, ulterior tulburări neurogene de golire a vezicii, impotenţă şi perturbarea reacţiilor pupilare şi de acomodare

Diagnostic suplimentar

- **confirmare de anticorpi-Hu-/ANNA-1** în ser
- **diagnostic neurovegetativ** → p. 303

Diagnostic diferenţial: insuficienţă autonomă în polineuropatiile de altă etiologie, de ex. diabet zaharat (→ p. 247), în atrofiile multisistemice (→ p. 172)

Evolutie şi prognostic: alături de suferinţele tumorale propriu-zise neuropatia autonomă este cea mai frecventă cauză de stop cardiac la pacienţii cu sindrom paraneoplazic

2.5.0.6. *Sindromul opsoclonus-mioclonus [482]*

Generalităţi

- **tumori primare** ale adulţilor Ca-mamar, mai rar Ca-bronşic cu celule mici; la copii neuroblastom, meduloblastom
- **anticorpi**: Ri/ANNA-2, tip IIb
- femeile sunt mai expuse decât bărbaţii

Anatomie patologică [328]: macroscopic aspecte neconcludente; microscopic: parţial manifestă degenerare a celulelor Purkinje şi Körner cu precădere în scoarţa cerebeloasă şi vermis; infiltrate limfocitare perivasculare în scoarţa cerebrală, talamus, nucleii dinţaţi şi în ganglionii bazali; glioză a substanţei albe

Tablou clinic: frecvent evoluţie rapidă subacută a simptomelor; opsoclonus: mişcări rapide scurte ale globilor oculari în toate direcţiile cu frecvenţe şi amplitudini diferite; mioclonus: contracţii involuntare, fulgerătoare, aritmice ale muşchilor, grupelor de muşchi sau porţiuni ale muşchilor; ocazional vertij şi dizartrie

Diagnostic suplimentar

- **confirmare de anticorpi-Ri-/ANNA-2** în ser
- **electronistagmografie**

Diagnostic diferențial

- **opsoclonus** la copii în cadrul encefalitelor benigne; la adulți ca urmare a unei hipoxii precum și a proceselor vasculare și altor procese inflamatorii (sarcoidoze → p. 110, sindrom Guillain-Barré → p. 250, encefalită benignă de trunchi cerebral (Bickerstaff)
- **mioclonus** în cadrul proceselor inflamatorii cerebrale (SM) (→ p. 113), leziunilor posthipoxice (→ sindrom-Lance-Adams p. 185), convulsii (epilepsia mioclonică Unverricht-Lundborg)

Evoluție și prognostic [165]: frecvent evoluții mai favorabile decât a paraneoplaziilor neurologice cu ameliorare parțială spontană și răspuns bun la cortizon și ciclofosfamidă

2.5.0.7. *Degenerescența cerebeloasă paraneoplazică*

Generalități

- **anticorpi și tumori primare**:
  - ➢ Yo-/APCA-l/PCA-l: Ca-ovarian > Ca-uterin, Ca-mamar; cazuri singulare: limfom, adenocarcinom bronșic și parotidian
  - ➢ APCA-2/PCA-2: boala Hodgkin
  - ➢ VCGG sau anticorp negativ: Ca-bronșic cu celule mici, Ca de prostată, limfoame non-Hodgkiniene

Anatomie patologică [123,277,610]: macroscopic: atrofie cerebeloasă semnificativă; microscopic: degenererare și parțial pierderea completă a celulelor Purkinje, atrofia stratului celulelor Korner și a stratului molecular; proliferare reactivă a astrocitelor, totuși puține infiltrate inflamatorii; ocazional și atrofia cordoanelor medulare posterioare, a tractului spinocerebelos și a căilor corticospinale

Tablou clinic: frecvent evoluție acută până la subacută a simptomatologiei clinice (1 zi până la 16 săptămâni): ataxie manifestă în ortostatism, la mers și mai puțin de acțiune; într-o treime din cazuri dizartrie, nistagmus *down-beat* (inferior), oscilopsii și diplopie, frecvent se pot asocia semnele unei polineuropatii

Diagnostic suplimentar

- confirmarea auto-anticorpilor specifici în funcție de tumoră; în boala Hodgkin reacție pozitivă prin imunofluorescență în citoplasma celulelor Purkinje (APCA-2/PCA-2), în Immunoblot totuși nu s-au evidențiat anticorpi contra antigenelor-Yo și altor antigene
- LCR: facultativ ușoară pleiocitoză, hiperalbuminorahie și sinteză-IgG intratecală

Diagnostic diferențial

- degenerescența cerebeloasă toxică, de ex. prin 5-fluorouracil, citozin-arabinozidă, fenitoin
- alte afecțiuni cerebeloase degenerative (→ p. 159)

Evoluție și prognostic [263]: răspuns deosebit de redus la chimioterapie sau chirurgie tumorală; evoluția ulterioară a bolii se manifestă mai intens prin simptome neurologice decât prin efectul direct al tumorii; cauza deceselor – adeseori după mai mulți ani – este frecvent o insuficiență autonomă

2.5.0.8. *Retinopatia paraneoplazică [138, 348, 627]*

Sinonim: CAR = *cancer-associated retinopathy*

Generalități: **tumori primare**: Ca-bronșic cu celule mici > decât fără celule mici, Ca-mamar, Ca-endometrial

Anatomie patologică: degenerescență a neuroepiteliului (celule cu conuri și bastonașe), precum și a primului neuron (stratul ganglionar), proliferare de macrofage care acumulează melanină; în cazuri particulare și demielinizarea nervului optic și degenerescența corpilor geniculați laterali

Tablou clinic: inițial tulburări tranzitorii ale vederii (parțial numai unilateral) cu scotoame bizare, fotosensibilitate și hemeralopie, în evoluție ambliopie nedureroasă

Diagnostic suplimentar

- **oftalmologic**: triada: fotosensibilitate, îngustare concentrică a câmpului vizual și diminuarea calibrului arterei retiniene
- **confirmare de anticorpi anti recoverin** în ser/LCR

Evoluție și prognostic: în cazuri particulare răspuns la corticoizi

2.5.0.9. *Sindromul Stiffman [38,201,260]*

Boli asociate: diabet zaharat insulinodependent (1/3-2/3), alte boli autoimune (tiroidită, anemie pernicioasă, vitiligo), epilepsie (10%), neoplazii (carcinom bronşic cu celule mici, timom, limfom, carcinom de faringe, carcinom mamar)

Anatomie patologică: în cazuri particulare infiltrate limfocitare (cu precădere plasmocite) în special în cornul anterior medular

Tablou clinic

- **rigiditatea** musculaturii, hiperlordoza coloanei lombare, rigiditatea muşchilor abdominali
- **contracturi** declanşate de teamă, de mişcări voluntare sau mişcări pasive
- **localizare**: musculatura axială (hiperlordoza), apoi extremităţile proximale, faţă şi degetele
- **hipertonia** dispare în somn, prin blocaje nervoase periferice, prin rahianestezie sau narcoză
- **agravarea** simptomelor după administrarea de L-Dopa, clomipramin (argument în favoarea diagnosticului)

Diagnostic suplimentar

- **EMG [522]**: activitate continuă în repaus care nu poate fi suprimată voluntar, contracţii simultane în muşchii agonişti şi antagonişti, perioade de linişte electrică (nu şi la tetanos), după stimularea electrică a nervilor înregistrarea poligrafică arată unde EMG simetrice şi simultane ale musculaturii ventrale şi dorsale a trunchiului bilateral [522]
- **confirmare de anticorpi** anti amphiphysin (proteina 128 kDa) în ser şi facultativ în LCR
- **LCR**: în cazuri particulare sinteză de IgG intratecală
- **anestezia peridurală** conduce la sistarea activităţii musculare

Diagnostic: tablou clinic şi evidenţierea unui mecanism central de activitate musculară involuntară (încercări de blocaj, sistarea activităţii în somn), eventual confirmare de anticorpi

Diagnostic diferenţial

- sindrom Stiffman fără asociere tumorală, frecvent diabet zaharat concomitent şi confirmare de anticorpi anti glutamat-decarboxilază (GAD, 64 kDa), totuşi nu s-au evidenţiat anticorpi anti-proteina 128 kDa
- tetanos (→ p. 102): spasme musculare generalizate, inclusiv ale musculaturii feţei (trismus), evoluţie mai rapidă (zile); la EMG lipsesc perioadele de linişte electrică
- neuromiotonie (→ sindrom Isaacs p. 301): activitate continuă a fibrelor musculare cu paralizie neurogenă difuză de durată prin curara, dar neînlăturabilă prin bloc de conducere; sindrom paraneoplazic în Ca-bronşic şi timom; răspuns la carbamazepin şi fenitoin (DD la sindrom Stiffman)

Terapie

- **etiologică**: plasmafereză, eventual terapie imunosupresivă
- **simptomatică**: diazepam (4-8 x 10 mg/zi), eventual tentativă cu clonazepam, baclofen, clonidină, tizanidin, vigabatrin

Evolutie şi prognostic: în cazuri particulare dispariţia simptomatologiei după înlăturarea tumorii

2.5.0.10. *Sindromul Lambert-Eaton*

Afecţiuni asociate: tumori maligne (70%, în special Ca-bronşic cu celule mici), anemie pernicioasă, hipo-/hipertiroidie, sindrom Sjögren, vitiligo

Anatomie patologică: examenul în microscopia optică este adesea neconcludent, la microscopia electronică se constată lipsa "veziculelor active" ale membranei presinaptice

Patogeneză [796]: anticorpi IgG încrucişaţi (Ca-bronşic cu celule mici/membrana presinaptică) contra canalelor de calciu voltaj-dependente (*voltage-gated calcium channels*, VGCC) diminuă de circa 5 ori eliberarea cuantelor de acetilcolină comparativ cu subiecţii sănătoşi; la cobai transferul pasiv de anticorpi determină leziuni asemănătoare; ameliorare temporară sub plasmafereză şi imuno-supresoare, asociere semnificativă cu HLA-B8 şi HLA-DR3

Tablou clinic

- **oboseală patologică**: deficit muscular proximal mai accentuat la membrele inferioare cu creştere pe termen scurt a forţei după contracţie voluntară maximă şi în final deficit progresiv, fără atrofii, diminuarea reflexelor musculare, ocazional parestezii
- **eventual mialgii**
- **deficite de nervi cranieni**: ptoză palpebrală, diplopie (50%)
- **simptome autonome**: la circa 50% dintre pacienţi, disautonomie colinergică suplimentară (tulburări sfincteriene, impotenţă, lipsa secreţiilor sudorale şi salivare, hipotensiune ortostatică); asociere cu sindrom Hu

Examinare

- **deblocarea reflexelor după contracţia voluntară**: reflex muscular diminuat sau absent în repaus, declanşarea răspunsului după 20-30 secunde de contracţie voluntară maximă

Diagnostic suplimentar

- **anticorpi contra VGCC/synaptotagmin**
- **EMG**:
  - ➢ diminuare impotantă a amplitudinii PUM în repaus, creştere cu 200-1.200% după 20-30 secunde de contracţie voluntară maximă
  - ➢ stimulări repetitive de joasă frecvenţă (3-5 Hz): decrement >10%
  - ➢ stimulări repetitive de înaltă frecvenţă (10-50 Hz pentru 5-10 secunde): iniţial decrement, increment consecutiv cu 200-1.200%
- **test la tensilon** negativ sau slab pozitiv

Terapie

- **înlăturarea tumorii** conduce frecvent la o diminuare semnificativă a simptomelor
- **imunosupresie** (→ p. 413): plasmaforeză, imunoglobuline intravenos, prednisolon (1,5 mg/kg corp) azathioprin (2,5 mg/kg corp)
- **simptomatic**: 3,4 Diaminopyridin până la 100 mg/zi [513] (creşte concentraţia de Ca^{++} în canale)

2.6. Tumori

P. Behrens (versiune medicală de Viorica Mihăilovici)

2.6.0.1. *Generalităţi*

Clasificarea OMS a tumorilor sistemului nervos (1993) [393]

	Grad OMS
• **tumori neuroepiteliale**	
➢ astrocitoame	
○ A. fibrilar, protoplasmic, gemistocitic	II
○ A. anaplazic (malign)	III
○ Glioblastom	IV
○ A. pilocitic	I
○ Xantoastrocitom pleomorf	I
○ A. subependimal cu celule gigante (asociat cu scleroza tuberoasă)	I
➢ Oligodendroglioame	
○ Oligodendrogliom	II
○ O. anaplazic (malign)	III
➢ Ependimoame	
○ Ependimoame	II
○ E. anaplazic (malign)	III
○ E. mixopapilar; subependimom	I
➢ Glioame mixte	
○ Oligoastrocitom	II
○ Oligoastrocitom anaplazic (malign)	III
➢ Tumori ale plexurilor coroide	
○ Papilom al plexurilor coroide	I
○ Carcinom al plexurilor coroide	III, IV
➢ Tumori neuroepiteliale de origine incertă	
○ Astroblastom, spongioblastom polar	variabil
○ Gliomatoză cerebrală	III, I
➢ Tumori neuronale şi mixte	
○ Gangliogliom	I, II
○ Gangliogliom anaplazic (malign)	III
○ Gangliocitom; gangliocitom infantil desmoplazic; tumoră neuroepitelială disembrioplazică; neurocitom central	I
➢ Tumori parenchimatoase ale glandei pineale	
○ Pineocitom	II
○ Pineocitom/Pineoblastom	IV
○ Pineoblastom	IV
➢ Tumori embrionare	
○ Meduloepiteliom; neuroblastom, ependimoblastom	IV
○ Tumori neuroectodermale primitive (PNET)	IV
○ Meduloblastom cu variante	IV

- **Tumori ale nervilor cranieni și spinali**
  - Schwannom (neurilemom, neurinom) I
  - Neurofibrom I
  - tumori maligne ale tecii nervilor periferici (*malignant peripheral nerve sheath tumor*, MPNST), neurofibrosarcom, neurofibrom anaplazic, *schwannom malign* III, IV
- **Tumori ale meningelui**
  - Tumori meningoteliale (meningioame) I
    - M. atipic II
    - M papilar II, III
    - M. anaplazic (malign) III
  - Tumori mezenchimale, nonmeningoteliale
    - benigne: tumori osteocartilaginoase, lipoame, histiocitoame fibroase, altele
    - maligne: hemangiopericitom, condrosarcom, histiocitom fibros malign, rabdomiosarcom, sarcomatoze meningeale, altele
  - leziuni melanocitice primare
    - Melanoză difuză, melanocitom, melanom malign
  - Tumori cu histogeneză incertă
    - hemangioblastom
- Limfoame și neoplazii ale sistemului hematopoetic "clasificare Kiel"
  - limfom malign
  - plasmocitom
  - sarcom granulocitic
  - altele
- Tumori ale celulelor germinale
  - Germinom, carcinom embrionar, coriocarcinom III,IV
  - Teratom I
  - tumori combinate ale celulelor germinale
- Chisturi și leziuni pseudotumorale
- Tumori ale regiunii selare
  - Adenom hipofizar I
  - Carcinom hipofizar III,IV
  - Craniofaringiom I
- Extensii locale ale tumorilor regionale
- Metastaze
- tumori neclasificate

Epidemiologie (tumori cerebrale primare)

- **incidența glioamelor, meningeoamelor și schwannoamelor**: bărbați 9,2/100000 /an, femei 8,1/100000 /an [648]
- **distribuția tipurilor de tumori**: astrocitom pilocitic (1%), astrocitom de grad redus (27%), astrocitom anaplazic (3%), glioblastom (28%), oligodendrogliom (2%), ependimom (1%), meduloblastom (2%), meningiom (22%), neurinom (4%), limfom primar al SNC (1%) [492]

Diagnostic

- diagnostic imagistic pentru stabilirea topografiei și extinderii tumorii înainte de operație/biopsie
  - CT cu substanță de contrast: metodă de elecție pentru evidențierea tumorii, prezența cavităților, delimitarea leziunilor
    - avantaje: evidențierea calcificărilor tumorale, precizarea topografiei, reprezentarea precisă a structurii tumorale
    - dezavantaje: absența imaginilor patologice sau reprezentare imprecisă și după administrarea substanței de contrast, de ex. la glioamele de grad redus, delimitare imprecisă între tumoră și edemul din jur; artefactele limitează explorarea bazei craniului în fosa cerebrală posterioară
    - ATENȚIE! în cazul administrării de substanță de contrast în hipertiroidii:
      - precizarea FT_3, FT_4 și TSH bazal
      - profilaxie cu natriumperclorat (Irenat®) 900 mg (corespunzător a 45 picături) cu 1 oră înainte de administrarea substanței de contrast, apoi 3 x 300 mg (corespunzător a 15 picături)/zi timp de 1 săptămână, ulterior în funcție de activitatea glandei tiroide
    - ATENȚIE! administrare de iod (substanță de contrast) în cazul metastazelor de carcinom tioridian → terapia ulterioară cu iod radioactiv este ineficientă!

- IRM cu substanţă de contrast: examinare de elecţie a tuturor tumorilor intracraniene
  - avantaje: sensibilitate mare de evidenţiere a tumorii (metastaze clinic "mute"), precizia topografiei tumorii şi delimitarea ei în mai multe planuri
  - dezavantaj: reprezentarea calcificărilor este dificilă
  - angiografie: reprezentarea vascularizaţiei preoperatorie la anumite tumori (de ex. meningiom al osului sfenoid, care vine în raport cu A. carotidă); embolizarea meningioamelor, diagnostic şi alimentare vasculară în cazul malformaţiilor vasculare şi anevrismelor
  - ATENŢIE! administrare de substanţă de contrast: ca la CT (vezi mai sus)
- diagnostic LCR:
  - citologie şi marker celular în cazul suspiciunii unei diseminări meningeale, de ex. în carcinomatoze, limfoame, meduloblastom, ependimom infratentorial
  - "marker" tumoral de ex. (3-HCG, α-fetoproteina, LDH) în tumorile pineale/tumori ale celulelor germinale
- biopsie stereotaxică:
  - indicaţii:
    - stabilirea diagnosticului histologic la toate tumorile la care nu este indicată o conduită operatorie şi luarea unei decizii terapeutice; este obligatorie înainte de instituirea unei terapii non-operatorii (radio- şi chimioterapie) !
    - diferenţiere între tumorile recidivante şi necroze de iradiere respectiv tumoră şi proces non-neoplazic (abces, granulom)
    - excepţie: în unele cazuri (de ex. limfom non-Hodgkinian intracranian primar) citologia LCR poate înlocui histologia
  - efectuare:
    - în centre cu dotare operatorie corespunzătoare şi în strânsă colaborare cu neuropatologia
    - la adulţi operaţia este adesea posibilă cu anestezie locală, la pacienţii necooperanţi şi la copii este necesară anestezie generală; CT/IRM executat
    - antiagregantele plachetare se întrerup cu 10 zile înainte de operaţie
  - complicaţii:
    - morbiditate totală: 2,7-4% (persistentă 1%, tranzitorie 3%); în plus risc hemoragic cca 2%
    - mortalitate: 0,7% [126,589,720]
  - contraindicaţii: malformaţii vasculare
- electrofiziologie: importanţă redusă; potenţiale evocate acustic ale trunchiului cerebral în tumorile unghiului ponto-cerebelos

Terapie operatorie

- scopuri:
  - siguranţa diagnosticului histologic
  - rezecţie completă şi astfel vindecare chirurgicală posibilă numai la tumori gradul I OMS
  - decompresiune în cazul compresiunilor locale sau hipertensiune intracraniană
  - reducerea volumului tumorii pentru multe tumori neuroepiteliale (conceptul "cito-reducţiei", contestat!) pentru pregătirea terapiei adjuvante

Radioterapie

- **indicaţii**:
  - radioterapie primară
    - tumori cerebrale maligne care determină simptome neurologice sau la care se confirmă o evoluţie radiologică şi la care nu există nici o indicaţie pentru decompresiune (de ex. deplasarea structurilor liniei mediane sau angajare subtentorială incipientă)
    - tumori diferenţiate care determină simptome neurologice şi nu sunt sau sunt incomplet rezecabile şi la care se confirmă o evoluţie radiologică (nu sunt confirmate prin studii prospective randomizate)
    - germinoame, anumite tumori pineale
  - radioterapie postoperatorie în tumorile cerebrale maligne (confirmate prin studii)
- **iradiere convenţională externă a zonei centrale a craniului sau a întregului craniu**:
  - principiu: posibil distrucţii selective ale celulelor tumorale, producerea unui efect diferenţiat prin fracţionare (celulele tumorale se refac mai puţin bine decât restul parenchimului cerebral între iradierile separate)
  - efectuare: terapie externă (Photon-Megavolt) cu accelerator liniar sau sursă ^{60}Co -> câmp tumoral sau întregul creier plus iradiere suplimentară cu doză-ţintă; iradiere fracţionată, de ex. fracţiuni individuale 1,8-2 Gy/zi, de 5 ori pe săptămână, până se atinge doza totală de 60 Gy; este posibilă o schemă alternativă [186]

- efecte secundare:
  - acute (în timpul iradierii): cefalee, oboseală, greaţă: 20% [679] alopecie (40% la o doză totală de iradiere > 40Gy, frecvent reversibilă), leziuni cutanate (eritem), otită externă (6%), otită medie (5%), edem cerebral acut frecvent la doze individuale > 2 Gy/zi [27]; terapie: profilactică până la 16 mg dexametazon/zi p.o.
  - reacţie de iradiere precoce (până la 3 luni după iradiere) [445]; leucoencefalopatie reversibilă (până la 25%) după latenţă de săptămâni până la 3 luni; agravarea simptomelor neurologice, cefalee, greaţă, tulburări de conştienţă; terapie: dacă este necesar, steroizi
  - reacţii de iradiere tardive (începând după 3 luni de la iradiere)
    - necroză locală de iradiere: frecvent procese înlocuitoare de spaţiu; clinic, prin imagistică nucleară (PET) şi radiologic nu se deosebeşte sigur de recidivele tumorale; latenţă 0,5-10 ani, risc < 5% la doză < 55 Gy şi fracţiuni < 2 Gy/zi; dacă există decizie terapeutică: operaţie/biopsie stereotaxică şi steroizi
    - leucoencefalopatie ireversibilă (frecvent progresivă) cu crize epileptice şi demenţă; risc dependent de regimul de iradiere
    - cataractă la doză > 4 Gy pe cristalin
    - insuficienţă hipofizară/hipotalamică în special la copii şi în caz de iradiere a axului craniospinal [740]
    - depresie a măduvei osoase în caz de iradiere a axului craniospinal
    - surditate prin afectarea urechii interne după iradierea bazei de craniu
    - mielopatie după iradiere spinală (mielom-) cu doză totală > 30 Gy în 1-2% [501]
    - rareori cu latenţă de 1-25 de ani: inducerea tumorilor mesenchimale: sarcom, fibrosarcom, menigeom
- **radioterapie fracţionată stereotaxică**:
  - principiu: distrugerea ţintită a unui volum localizat, cu efecte discrete asupra ţesutului din jur, cu efect diferenţial redus sau absent asupra tumorii comparativ cu parenchimul cerebral sănătos, recomandat numai pentru volume ţintite mici
  - indicaţie: leziuni delimitate > 3 cm [220]
- **radiochirurgie**:
  - principiu. distrugerea ţintită a unui volum localizat cu puţine leziuni ale ţesutului din jur determinate de radiaţii, cu efect diferenţial absent sau redus al tumorii comparativ cu parenchimul cerebral sănătos, recomandat numai pentru volume ţintite mici
  - radiochirurgie interstiţială (Brachyterapie)
    - metodă: sursă de radiaţie stereotaxică implantată permanent sau temporar (Seeds) în tumoră, de ex. cu 125J sau 192Ir (iradiere Gamma cu energie mică)
    - indicaţie: tumori gradul I sau II OMS delimitate configurate rotund/oval în CT (de ex. glioame, pineocitoame, meningioame) sau metastaze < 4 cm; nu are indicaţie pentru tumori infiltrative, pentru cele localizate în corpul calos, trunchiul cerebral sau tumori multifocale
    - complicaţii vezi la "biopsie stereotaxică"; necroză de iradiere
  - radiochirurgie focalizată extern:
    - principiu: iradiere convergentă stereotaxică, de ex. prin accelerator liniar (*X-knife*) sau *gamma knife*, ca iradiere într-un timp (ceea ce înseamnă executată o dată); diametrul optim al tumorii < 3 cm [447].
    - indicaţie: malformaţii-AV, neurinoame acustice, meningioame, metastaze; efectele asupra glioamelor încă nu sunt bine documentate [480]

Chimioterapie: suficient cercetată numai pentru astrocitoame anaplazice şi glioblastoame; beneficiază în mod special pacienţii cu limfom primar malign al SNC, oligodendrogliom/oligoastrocitom, astrocitom anaplazic şi glioblastom de origine oligodendroglială (vezi la tipurile respective de tumori)

Terapie simptomatică

- terapia edemului (→ p. 346)
  - steroizi: reducerea edemului cerebral vasogen (mecanismul precis de acţiune este necunoscut)
    - dexametason: efect mineralocorticoid redus; metilprednisolon puţin util
    - doze în funcţie de datele clinice: 40-100 mg dexametason i.v. iniţial în caz de hipertensiune intracraniană acută, doză de întreţinere 6-24 mg/zi în 3-4 prize p.o., efect terapeutic maxim după 3-4 zile; obişnuit în combinaţie cu protectori digestivi (blocanţi-Hs)
  - osmoterapia posibilă în caz de simptomatologie de HIC
- tratarea crizelor epileptice (→ p. 399):
  - indicaţie: imediat după prima criză în cazul tumorilor cunoscute lent progresive; la toate tumorile rapid evolutive se recomandă administrare profilactică deoarece în caz de crize epileptice

există pericol de edem cerebral (→ formare rapidă de procese înlocuitoare de spaţiu, eventual cu hernieri), cu anticonvulsivante administrabile i.v. este posibilă profilaxia preoperatorie [128]

- medicamente: fenitoin, perioperator, iar în caz de urgenţă se administrează parenteral; eventual fenobarbital, carbamazepin; ATENŢIE: după 24 de ore de la administrare, fenitoinul scurteaza timpul de înjumătăţire al dexametazonului cu 50-60% [113]

- **dureri**:
  - în caz de hipertensiune intracraniană: dacă este posibil reducerea presiunii intracraniene
  - în caz de durere nociceptivă/neuropatică: conform protocolului general de terapie a durerii (→ p. 414)

2.6.1. Tumori neuroepiteliale

2.6.1.1. *Astrocitomul gradul II OMS*

Generalităţi: Distribuţia pe vârste: 25-45 de ani, F = M

Localizare: substanţa albă a emisferelor cerebrale: frontal > temporal > parietal > punte şi diencefal [742]

Anatomie patologică: 3 variante: astrocitom fibrilar (frecvent), astrocitom gemistocitic şi astrocitom protoplasmic (rar), apariţia zonelor focale chistice este posibilă

Tablou clinic: în 50% crize epileptice ca prim simptom; deficite corespunzătoare localizării tumorii

Diagnostic imagistic

- **CT**: omogen, hipodens până la izodens, frecvent limită imprecisă; frecvent fără preluare de substanţă de contrast, fără edem; calcificări în 10-20%, eventual evidenţierea chisturilor tumorale
- **IRM**: Tl omogen, izo-până la hipointens, preluare minimă sau deloc de substanţă de contrast, T2 omogen hiperintens; infiltraţia tumorii corespunde cel puţin extinderii semnalului T2, eventual chisturi tumorale [382]

Terapie diferenţiată: (este valabilă şi pentru oligoastrocitom gradul II OMS; până acum nu sunt studii comparative controlate, evoluţia "naturală" este necunoscută)

- **primar**:
  - pacient < 40 de ani şi astrocitom fibrilar protoplasmic sau simptome neurologice/neuropsihice (şi crize epileptice greu controlabile/necontrolabile): operaţie primară sau (după biopsie stereotaxică) radioterapie sau radiochirurgie interstiţială [415,438,590,621,742,829]
  - suspectarea transformării maligne (creşterea rapidă a dimensiunii, preluare de substanţă de contrast); o nouă biopsie; la confirmarea şi dacă este posibil în funcţie de doza de iradiere aplicată anterior: radioterapie externă fracţionată
- **în funcţie de localizarea tumorii**:
  - gliom al punţii: agravare clinică sau creştere în dimensiuni confirmată radiologic: biopsie stereotaxică şi iradiere externă, de la caz la caz şunt pentru hidrocefalia internă
  - tumoră lobară/cerebrală, în CT/IRM bine delimitată şi accesibilă: rezecţie tumorală sau radiochirurgie interstiţială
  - tumoră profundă situată intracerebral şi/sau în zone importante funcţional (diencefal, hipocamp, insula, central): biopsie stereotaxică; în caz de agravare clinică şi/sau creştere în dimensiuni documentată radiologic, continuarea terapiei:
    - aspect CT bine delimitat, rotund/oval, mărime < 4 cm diametru, index-Karnofski (→ p. 429) > 70%: radiochirurgie interstiţială
    - aspect CT imprecis localizat, localizare în corpul calos: iradiere externă "convenţională" [590]
- **recidivă, creştere în dimensiune documentată**: radiochirurgie interstiţială din nou sau iradiere externă cu doză de 50-60 Gy

Îngrijire ulterioară

- **postoperator şi după radioterapie** controale clinice şi radiologice (CT sau IRM) la 6 luni, după un an, anual
- **în caz de agravare clinică**, modificarea/agravarea unei suferinţe anterioare, control cât se poate de repede posibil

Prognostic

- **funcţie de terapie**:
  - rezecţie (incompletă): rată de supravieţuire de 5 ani 13-32%
  - rezecţie (incompletă) plus radioterapie: rată de supravieţuire de 5 ani 51-68% [192,742,833]
  - radiochirurgie interstiţială: rată de supravieţuire de 5 ani-61% [414]
- **factori prognostici favorabili** în afară de astrocitom gemistochistic, vârstă mai tânără, index-Karnofski) → p. 429) >70%, fără preluare de contrast la CT, volume tumorale mici, fără recidive tumorale [414,705,762]

- **transformare malignă** la cca 80% din astrocitoamele gradul II OMS confirmate în timp, la 5 ani după diagnosticare la cca 36%, la vârste crescătoare [414,665,705]

2.6.1.2. *Astrocitomul anaplazic gradul III OMS, glioblastomul gradul IV OMS*

Generalităţi: distribuţia pe vârste: astrocitom anaplazic 40-50 de ani, glioblastom 55-65 de ani

Localizare: frecvent supratentorial lobar, ganglionii bazali, multifocal în 3-6%, metastazare în spaţiul subarahnoidian 5%; "glioblastom în fluture" în caz de localizare în corpul calos

Anatomie patologică

- **glioblastom primar/novo**: fără confirmarea unui gliom puţin diferenţiat în antecedente; formă mai frecventă, apariţie mai ales la pacienţii mai vârstnici
- **glioblastom secundar**: dezvoltare din cunoscutul şi mai bine diferenţiatul astrocitom/oligoastrocitom/oligodendrogliom; formă mai rară, apariţie mai degrabă la pacienţi mai tineri, prognostic mai bun (de săptămâni)

Tablou clinic: cefalee 20-60%, pareze 20-60%, tulburări psihice 14-42%, crize epileptice 11-36% [843]

Diagnostic imagistic

- **CT**: neomogen, hipodens; preluare neomogenă de substanţă de contrast: sub formă de pete; edem perifocal; eventual chisturi, hemoragii intratumorale; în caz de localizare multiloculară, diagnosticul diferenţial este important pentru metastaze !
- **IRM**: Tl neomogen hipointens, preluare de substanţă de contrast ca în CT; T2 neomogen, hiperintens

Terapie diferenţiată

- primară:
  - ➢ în caz de edem cerebral: steroizi
  - ➢ tumoră cu formare de conuri de presiune cu deplasarea liniei mediane, index Karnofsky de aşteptat (→ p. 429) după operaţie > 70%, la presiune intracraniană crescută, pericol de herniere postiradiere, tumoră lobară şi accesibilă, care nu se află în regiuni importante d.p.d.v. funcţional: rezecţie plus radioterapie
  - ➢ tumoră fără HIC, în zone importante funcţional sau situate profund intracranian: biopsie stereotaxică plus radioterapie externă [226,555,590]
  - ➢ index Karnofsky (→ p. 429) < 70%, vârsta > 70 de ani: frecvent biopsie stereotaxică plus terapie suportivă, posibil scurte spitalizări [518]
- **recidivă**:
  - ➢ astrocitom anaplazic, vârsta pacientului < 50 de ani, după operaţie şi terapie prin iradiere, index Karnofsky (→ p. 429) >90%: chimioterapie posibilă
  - ➢ stare generală bună (index Karnofsky > 70%) şi localizare favorabilă: operaţie posibilă

Procedee terapeutice speciale

- iradiere externă: se începe la cca 2-4 săptămâni după operaţie şi vindecarea primară a plăgii; iradierea câmpului tumoral extins cu doză totală de 60 Gy, doză unică 1,8-2 Gy; modalitatea cea mai obişnuită de terapie pentru glioamele maligne după rezecţie, dar şi fară rezecţie, după precizarea diagnosticului prin biopsie stereotaxică [444,555]
- chimioterapie [195,404,843]
  - ➢ PCV (procarbazin, CCNU, vincristin): schema terapeutică vezi la oligodendrogliom; această terapie este mai extinsă în SUA decât:
  - ➢ BCNU (Carmubris®) i.v.; un ciclu: 80 mg/m^2 suprafaţă corporală/zi timp de 3-4 zile dacă leucocitele sunt > 4000/ mm^3 şi trombocitele > 100000/ mm^3, interval între cicluri 6-8 săptămâni; terapie până la recidivă sau efecte secundare grave; control săptămânal al leucocitelor şi trombocitelor; control la 4 săptămâni a probelor hepatice/renale, funcţia plămânului
    - o Efecte secundare: doză cumulativă >1500 mg/m^2: leziuni renale 50%, fibroză pulmonară 20%, leziuni hepatice 10%, leucoencefalopatie 2% [319]

Îngrijire ulterioară

- **postoperator şi după radio/chimioterapie**: controale clinice şi radiologice (CT sau IRM) la 3 luni, după 1 an la 4-6 luni
- **în caz de agravare clinică**, modificarea/agravarea unei suferinţe, control imediat posibil

Prognosticul glioamelor maligne în funcţie de terapie:

- ➢ fără terapie: timp mediu de supravieţuire cca 8-11 săptămâni [126,317]
- ➢ numai rezecţie: timp mediu de supravieţuire cca 22 săptămâni
- ➢ rezecţie plus radioterapie externă: timp mediu de supravieţuire cca 35-50 săptămâni

➢ rezecţie plus radioterapie externă şi chimioterapie: numai la o subgrupă mică (20%) dintre pacienţi prelungirea timpului mediu de supravieţuire la mai mult de 1,5 ani [843]

- **factori prognostici favorabili** diferenţiere histologică gradul III OMS, vârstă mai tânără, index-Karnofsky bun (→ p. 429) la începutul terapiei (radicalitatea operaţiei este îndoielnică) [126,383,858,877,885]

2.6.1.3. *Oligodendrogliomul gradul II şi III OMS*

Generalităţi: distribuţia pe vârste: 40-50 de ani [541]

Localizare: supratentorial 90-100%, frontal 53%, parietal 33%; extindere leptomeningeală până la 30% (cu precădere pentru oligodendrogliomul anaplazic), metastaze localizate în până la 30% [491]

Anatomie patologică

- tumori oligodendrogliale cu necroze care se încadrează în clasificarea OMS drept glioblastoame gradul IV; aceste tumori se comportă diferit faţă de un glioblastom "de-novo" şi răpsund de exemplu mai bine la chimioterapie
- oligoastrocitoame, adică aşa-numitele "glioame combinate" gradul II şi III OMS au componente astrocitare şi oligodendrogliale; diagnosticul se pune când componenta minim reprezentată este > 15-20% din parenchimul tumoral

Tablou clinic crize epileptice în 70-80% din simptomele iniţiale

Diagnostic imagistic

- **CT**
  - ➢ oligodendrogliom gradul II OMS nativ izo-pînă la hipodens, ocazional chistic, rareori preluare de substanţă de contrast, 50-90% calcificări
  - ➢ oligodendrogliom gradul III OMS hipo-, izo-, hiperdens, frecvent preluare de substanţă de contrast sub formă de pete şi edem perifocal
- **IRM**: T1 hipo- şi izointens, T2 hiperintens, calcificări (care sunt mai sensibil evidenţiate în secvenţe gradient echo decât în spin-echo)

Terapie diferenţiată: (puţine studii de terapie, neprospective pe grupe heterogene de pacienţi)

- oligodendrogliom, oligoastrocitom gradul II OMS: ca pentru astrocitomul gradul II OMS; rezecţie, biopsie stereotaxică plus radioterapie externă, radiochirurgie interstiţială [452,600]
- oligodendrogliom anaplazic/oligoastrocitom gradul III OMS, glioblastom de origine oligodendroglială gradul IV OMS: polichimioterapie primară cu PCV (vezi mai jos), posibilă şi pentru metastaze/diseminare LCR (foarte eficace)

Procedee terapeutice speciale

- chimioterapie [387,609,720] = polichimioterapie cu PCV de ex. după Cairncross [99]
  - ➢ medicamente: procarbazin (Natulan ®cps.), CCNU (Cecenu ®cps.), vincristină (de ex. Vincristin®)
  - ➢ schema terapeutică:
    - o se începe la cca 2 săptămâni după încheierea sau în timpul radioterapiei
    - o ziua 1: CCNU 130 mg/m^2 suprafaţă corporală oral
    - o ziua 8 şi 29: vincristin 1,4 mg/m^2 suprafaţă corporală i.v. (doză totală maxim 2mg)
    - o ziua 8-29: procarbazin 75 mg/m suprafaţă corporală oral în 3 prize pe zi
    - o repetarea ciclului la 6 săptămâni; ciclu nou dacă leucocitele > 1500/ mm^3, trombocitele >100000/ mm^3 4,1; repetare de 5-7 ori (un an) respectiv până la regresiunea tumorii respectiv până la recidivă; încheiere când tumora nu se mai evidenţiază radiologic
  - ➢ contral
    - o săptămânal hemogramă completă cu leucogramă şi trombocite
    - o înaintea unui nou ciclu controlul funcţiei hepatice şi renale
    - o când leucocitele <500/ mm^3 sau trombocitele < 50000/ mm^3 reducerea procarbazinului şi dozei de CCNU cu 25%
    - o în caz de granulocitopenie administrare de GCSF
    - o în caz de alergie întreruperea procarbazinului
    - o în caz de neurotoxicitate puternică întreruperea vincristinei
  - ➢ efecte secundare: mielotoxicitate cumulativă sub procarbazin şi CCNU cu trombo- şi leucocitopenie adesea abia după 4-6 săptămâni; greaţă, vomă prin CCNU şi procarbazin (administrare de metoclopramid, odansetron i.v.); reacţii alergice cutanate la procrabazin, polineuropatie după vincristin

Prognostic

- toate: oligodendroglioamele/oligoastrocitoamele gradul II OMS împreună mai bun decât astrocitoamele gradul II OMS
- funcţie de terapie (indiferent de tipul histologic):
  - rezecţie: rată de supravieţuire de 5 ani 34%
  - rezecţie plus radioterapie externă: rată de supravieţuire de 5 ani 54-61% [743,845]
  - radiochirurgie interstiţială: rată de supravieţuire de 5 ani cca 50% (număr mic de recidive) [414]
- **funcţie de tipul histologic** (indiferent de terapie; parţial operaţie radioterapie); oligodendrogliom gradul II OMS: rată de supravieţuire de 5 ani 46%, gradul III OMS: rată de supravieţuire 5 ani 10%[862]
- **oligodendroglioame anaplazice după chimioterapie**: rată de răspuns 75%, remisiune completă a tumorii după criterii - CT/IRM şi neurologic stabil sau ameliorat (*complete response*, [490]) 38%

2.6.1.4. *Ependimomul gradul II OMS şi ependimomul anaplazic gradul III OMS*

Generalităţi: două vârfuri legate de vârstă: copii şi adulţi de 30-40 de ani

Localizare: supratentorial 30%; infratentorial 70%, frecvent în ventriculul IV; metastaze subarahnoidiene 7-13% cu precădere pentru ependimomul gradul III OMS localizat infratentorial; rareori metastaze extranevraxiale [564,827]

Diagnostic imagistic

- **CT nativ**: izo-hiperdens, frecvent chistic, > 50% calcificări; preluare de substanţă de contrast neregulată, ocazional hidrocefalie
- **IRM** de canal spinal obligatoriu pentru tumorile infratentoriale
- **examinarea LCR,** dacă este posibilă, pentru confirmarea diseminării meningeale [827]
- **în general**: nu sunt studii controlate, grupe de pacienţi heterogene
- **ependimom fără diseminare meningeală**: precum gliomul de grad redus; rezecţie/biopsie stereotaxică. În caz de rezecţie incompletă, creştere tumorală documentată clinic/radiologic şi în caz de ependimom anaplazic gradul III OMS suplimentar radioterapie externă (doză 55 Gy), eventual radiochirurgie interstiţială
- **diseminare meningeală**: radioterapie a nevraxului cu 40 Gy
- **metastaze spinale**: radioterapie locală cu 50 Gy

Procedee terapeutice speciale: chimioterapie: posibilă în cadrul studiilor de terapie [451]

Prognostic

- funcţie de terapie:
  - rezecţie: rată de supravieţuire de 5 ani 17-27%
  - rezecţie plus radioterapie externă: rată de supravieţuire de 5 ani 40-87% [444,708]
- **Influenţa grading-ului asupra timpului de supravieţuire nu este sigură**: majoritatea studiilor nu fac deosebiri după gradul diferenţierii [696]
- **factor prognostic nefavorabil**: copii mici [407]

2.6.1.5. *Meduloblastomul gradul IV OMS*

Generalităţi: distribuţia după vârstă: 70-80% copii (5-9 ani), 20-30% adulţi (20-30 de ani)

Localizare: frecvent planşeul ventriculului IV; metastaze în spaţiul subarahnoidian 33% (canal spinal 94%, intracranian 6%, sistemic 2-13%) [57,69,322,745]

Tablou clinic: presiune intracraniană crescută 70-80% frecvent simptome cerebeloase [611]

Diagnostic imagistic

- **IRM cranian** în imaginile Tl tumoră pe linia mediană a ventriculului IV; hipointens, ocazional chistic; absorbţie puternică de substanţă de contrast; eventual hidrocefalie, în imaginile T2 tumoră aproape izointensă
- **CT**: frecvent omogen; uşor hiperdens; ocazional hemoragii, chişti; preluare omogenă, puternică de substanţă de contrast

Diagnostic suplimentar

- IRM canal spinal obligatoriu
- Examinare LCR, dacă este posibilă pentru confirmarea diseminării meningeale

Terapie diferenţiată la adulţi

- **primar**: operaţie (pe cât posibil completă, prin evitarea unei intervenţii ce drenează LCR-ul) plus radioterapie cu doză locală 55 Gy în fosa craniană posterioară plus iradiere a canalului spinal < 35 Gy, în caz de metastaze localizate spinal doză suplimentară; valoarea chimioterapiei asociate contestată, beneficiază totuşi de chimioterapie cu precădere pacienţii cu tumori foarte extinse/metastazate [110], de ex. la copii după protocolul HIT-SKK (vincristină, ciclofofamidă, MTX, VP 16, carboplatin); pentru adulţi nu sunt scheme
- **recidivă**: atât cât este posibil radioterapie, eventual chimioterapie

Procedee terapeutice speciale

- **craniotomie**: risc de 10% pentru metastaze locale de implantaţie
- **drenaj LCR**: risc mărit de metastazare sistemică [322,598]
- **radioterapie**: la copii în până la 50% afectarea intelectului, creşterii, dezvoltării

Prognostic

- funcţie de terapie:
  - rezecţie: timp mediu de supravieţuire 13 luni [745]
  - rezecţie plus radioterapie (ca mai sus): rată de supravieţuire de 5 ani 54-77%, rată de supravieţuire de 10 ani 41-77% [57,300,441]
- factori prognostici favorabili: radicalitatea îndepărtării tumorii, vârsta pacientului > 5 ani (probabil prin operaţie/radioterapie mai puţin agresive sub această vârstă), absenţa metastazării [110,643]

2.6.2. Tumori ale tecilor nervilor

2.6.2.1. *Neurinomul de acustic gradul I OMS (Tumoră a unghiului ponto-cerebelos)*

Generalităţi: distribuţia pe vârste 47-54 ani

Anatomie patologică: schwannom al N. vestibular (70-85% dintre tumorile unghiului ponto-cerebelos), bilateral în 5%. ATENŢIE: neurofibromatoze tip II, frecvent tumori bilaterale; în medie o creştere a diametrului de 2-10 mm pe an [691]

Tablou clinic: pierderea auzului (primul simptom la > 70%; frecvent progresiv, rareori o "prăbuşire a auzului"), tinitus, ameţeli; tumorile mai mari determină hipo/hiperestezie în teritoriul trigemenului, deficite cerebeloase unilaterale, ataxie, pareză facială; eventual hidrocefalie obstructivă [812]

Diagnostic imagistic

- **IRM**: metodă de elecţie: Tl bine delimitat, cu pete hipo- până la izointense, vase intratumorale, parţial chişti intratumorali; eventual mărirea porului acustic intern; frecvent preluări neomogene de substanţă de contrast; T2 heterogen, hiperintens
- **CT**: frecvent izodens, mai rar hiper-hipodens; după administrarea de substanţă de contrast preluare putermică a tumorilor omogene precis delimitate; în tehnica ferestrei osoase de la caz la caz mărirea canalului auditiv intern, eroziuni ale vârfurilor stâncilor temporale, poziţie înaltă a bulbului jugular, pneumatizare redusă a mastoidelor

Diagnostic suplimentar

- potenţiale ale trunchiului cerebral evocate acustic: prelungirea latenţei undelor I-III (test-Screening sensibil) [120]
- audiometrie tonală: diminuarea auzului pentru tonurile înalte; audiometria vocală (Testul de vorbire Freiburg) mai afectată comparativ cu cea tonală
- teste vestibulare

Terapie diferenţiată

- tumoră simptomatică: rezecţie, radiochirurgie focalizată externă când tumora are un diametru<3cm
- tumoră asimptomatică: controlul evoluţiei; la apariţia simptomatologiei şi creşterea documentată a tumorii → rezecţie

Procedee terapeutice speciale

- operaţie:
  - diametrul tumorii < 2,5 cm, cu precădere tumoră intracanaliculară:
    - diminuarea manifestă a auzului/asurzire: acces translabirintic
    - capacitate auditivă bună: acces extradural transtemporal (clinici ORL)
  - alte neurinoame acustice: frecvent acces suboccipital (clinică de neurochirurgie), posibilitatea protejării labirintului
  - tumori bilaterale: dacă este necesar se operează mai întâi pe partea cu hipoacuzie sau unde tumora are dimenisuni mai mari
- radiochirurgie focalizată extern la tumori < 3 cm: procedeu rezervat pacienţilor mai vârstnici (> 75 de ani), pacienţilor cu tumori bilaterale (neurofibromatoze) şi pierdere manifestă unilaterală a auzului contralateral 46%, incidenţă relativ mică a parezelor faciale [199,200,481,573]: rezultate pe termen lung (> 8 ani) lipsesc până acum

Prognostic

- funcţie de terapie:
  - rezecţie "totală": rata de recidivare 3%
  - rezecţie subtotală (< 90% dintre tumori): rata de recidivare 46%
  - rezecţie subtotală plus radioterapie: rata de recidivare 6% [846]
- factor prognostic nefavorabil: neurofibromatoză tip II ca boală de bază [117]

2.6.3. Tumori ale meningelui

2.6.3.1. *Meningiomul gradul I-III OMS*

Generalităţi: Vârsta manifestării 50-70 de ani; frecvenţă F: M = 1: 2,5; meningioamele se formează din celulele învelişului arahnoidian (nu din dura) [239,688]; evoluţia este frecvent descrisă ca dislocantă, rareori explozivă (méningeome en plaques); frecvent se combină cu hiperostoză, mai rar cu osteoliză; invadează dura (sinus), oase, musculatură; la pacienţii tineri 24% din cazuri au ca afecţiune de bază neurofibromatoza

Localizare: cca 90% intracranian: coasa creierului şi parasagital 22-28%, convexitate 20±34%, osul sfenoid 16-17%, multilocular 2,5%; cca 10% extracranian

Diagnostic imagistic

- **CT** nativ: bine delimitat hiperdens, mai rar izodens, calcificări; frecvent preluare omogenă intensă de substanţă de contrast, bază largă de implantare spre dura; edem; delimitare precisă a localizării tumorii faţă de vecinătatea osoasă
- **IRM**: Tl heterogen hiperintens, preluare heterogenă de substanţă de contrast, calcificări, T2 neomogen hiperintens (vascularizare)
- **angiografie convenţională**: pedicul vascular tumoral (A. carotidă externă/internă), relaţie topografică cu sinusurile venoase, cu arterele (de la caz la caz angiografia MR este suficientă)

Terapie diferentiată

- **primar**:
  - ➢ tumori simptomatice, creştere dimensională, index Karnofsky (→ p. 429) >70%
    - o meningioame gigante, eventual menigioame ale bazei de craniu, coasei creierului/structurilor parasagitale, apropiere de vase importante: embolizare tumorală preoperatorie
    - o meningioame gradul I şi II OMS: operaţie
    - o meningioame gradul III OMS: operaţie plus radioterapie
    - o meningioame inoperabile ale bazei de craniu diametru <3,5 cm: radiochirurgie focalizată extern [157,185,400,480,481]
  - ➢ inoperabilitate, vârstă înaintată, tumori gradul I şi II OMS incomplet rezecate: terapie discutabilă; încercare de embolizare paleativă; alte posibilităţi:
    - o meningioame circumscrise rotunde/ovale până la 3 cm diametru: radiochirurgie externă focalizată [115]
    - o meningioame mai mari policiclice: radioterapie fracţionată externă [245,563,7,07,799]
  - ➢ meningioame "întâmplător" descoperite, neaflându-se în apropierea structurilor "sensibile" (de ex. sinus, nervi cranieni), fără simptome: control radiologic, eventual fără nici o terapie
- recidivă: la nevoie o nouă operaţie

Procedee terapeutice speciale: embolizare (frecventă cu polivinilalcool): împreună cu angiografia: devascularizarea tumorii, diminuarea hemoragiilor intraoperatorii, necroza tumorală uşurează operaţia; complicaţii: emboli în A. carotidă internă cu afectarea unui teritoriu vascular

Prognostic

- funcţie de terapie:
  - ➢ rezecţie "totală": rată de recidivă la 5 ani: 7%, rata de recidivă la 10 ani: 20%, rata de recidivă la 15 ani 32%
  - ➢ rezecţie subtotală: rata de recidivă la 5 ani: 37%, rata de recidivă la 10 ani: 55%; rata de recidivă la 15 ani: 91% [531]
  - ➢ rezecţie subtotală plus radioterapie externă: rata de recidivă la 5 ani: 22%, rata la 10 ani: 33%, rata la 15 ani: 44% [239]
- factori prognostici favorabili: vârsta mai tânără

2.6.4. Limfoame ale SNC

2.6.4.1. *Limfomul non-Hodgkinian primar al SNC*

Generalităţi

- distribuţia pe vârste: vârsta la pacienţi fără SIDA: 50-70 de ani; incidenţa la pacienţii neimunodeprimaţi este în creştere (în SUA din 1973 până în 1984 s-au triplat [176])
- predispoziţie: imunodepresie congenitală sau dobândită: SIDA, transplant de organe (risc mai mare de cca 100 de ori), citostatice

Anatomie patologică: cu precădere limfoame ale celulelor B, foarte rar limfoame ale celulelor T; clasificare discutabilă (clasificare Kiel, REAL, schemă IWF); subtipizarea morfologică nu are, se pare, nici o semnificaţie; focare intracraniene frecvent supratentoriale (52-82%); solitare (50-70%) sau multiple, răspândire difuză meningeală sau periventriculară (25-75%, necropsic răspândire aproape 100% meningeală); atacarea uveei sau corpului vitros (10-18%); migrare intramedulară

(rareori <1%); migrări sistemice (până la 10%) [319,556]
Tablou clinic: semne neurologice focale (>50%), psihosindrom cerebroorganic (cca 50%), semne ale creşterii presiunii intracraniene (cca 30%), afectări ale nervilor cranieni (cca 30%), tulburări de vedere (prin atacarea uveei sau a corpului vitros, frecvent clinic inaparent) [85,147]
Diagnostic imagistic

- **CT**: frecvent multiple leziuni periventriculare bine delimitate, nativ frecvent izodens, hipo- sau hiperdens; preluare omogenă puternică de substanţă de contrast, edem perifocal mic, efect compresiv sau înlocuitor de spaţiu redus
- **IRM**: Tl hipo-izointens, frecvent preluare omogenă puternică de substanţă de contrast, T2 hiperintens; diagnostice diferenţiale importante la pacienţii HIV-pozitivi; toxoplasmoză (p. 105)

Diagnostic suplimentar

- biopsie stereotaxică: obligatoriu pentru diagnostic, în prealabil se renunţă la steroizi; la un tratament mai îndelungat cu cortizon după cca 10 zile se face un nou film, apoi eventual biopsie [230]
- examinare oftalmologică (obligatoriu): lampă cu fantă, de la caz la caz citologie de aspiraţie a umorii vitroase
- examen LCR (în absenţa hipertensiunii intracraniene/efectului de masă):
  - pleiocitoză limfocitară (cca 50%), frecvent considerate drept limfocite reactive (forme reactive); confirmarea limfocitelor maligne cu markeri imunologici pentru celule B; puncţiile repetate de LCR măresc randamentul!
  - albumină totală şi lactat mărite; eventual bandă monoclonală (electroforeză)
- laborator serologie-HIV
- stadializare: valoarea unei stadializări cuprinzătoare pentru decelarea unor limfoame oculte (rareori: 3,9% [576]) este discutabilă; influenţa acesteia asupra evoluţiei şi terapiei bolii este neclară; ATENŢIE: stabilirea precoce a diagnosticului, pentru instituirea terapiei

Terapie diferenţiată: nu există studii prospective controlate, randomizate; terapia cu metotrexat conduce la prelungirea semnificativă a duratei de supravieţuire; recomandări pentru pacienţii imunocompetenţi:

- diminuarea hipertensiunii intracraniene (înainte de biopsie) de ex. cu manitol 15% 6 x 80 ml/zi i.v. prin cateter sau cu glicerol de ex. Glycerosteril 10% 4-8 x 100 ml i.v.
- chimioterapie = terapie opţională: metotrexat în doză mare (>3,5 g/m² suprafaţă corporală) i.v. (vezi mai jos)
- radioterapie în caz de remisiune incompletă sub chimioterapie sau recidivă după o primă chimioterapie eficientă

Procedee terapeutice speciale: chimioterapie cu metotrexat (MTX): în baza cunoaşterii managementului terapiei este utilă administrarea de către un oncolog internist; în ceea ce priveşte indicaţia terapeutică se pare că nu există limite importante în privinţa vârstei şi stării generale a pacientului: şi pacienţii cu o stare generală proastă pot profita bine de terapie; se pare că nu este nevoie de utilizare suplimentară prin administrare intratecală
Îngrijire ulterioară

- anul 1 şi 2: control la 3 luni cu CT/IRM, citologie LCR, eventual EEG (toxiciatea SNC!); în caz de afectare/lezare oculară, control oftalmologic
- anul 3-5: control la 6 luni ca mai sus

Prognostic

- pacienţi imunocompetenţi:
  - fără o terapie specifică: timp mediu de supravieţuire 2-3 luni
  - chimioterapie plus radioterapie: timp mediu de supravieţuire 17-44 luni [148]
  - numai radioterapie >50 Gy: timp mediu de supravieţuire 10-18 luni
  - numai chimioterapie: încă nu sunt date suficiente, probabil comparabil cu chimioterapie plus radioterapie
- Pacienţi- SIDA
  - fără o terapie specifică: timp mediu de supravieţuire 1 lună
  - radioterapie: timp mediu de supravieţuire 4-5 luni; 2/3 decese prin infecţii oportuniste [44,204,246,461,693]
- factori prognostici favorabili: limfom cu malignitate redusă, index-Karnofsky (→ p. 429) >70%, vârsta sub 60 de ani, pacienţi imunocompetenţi [68,628]

2.6.4.2. *Manifestări ale SNC în cadrul limfoamelor sistemice non-Hodgkiniene*

Generalităţi: 5-15% dintre toţi pacienţii cu limfom non-Hodgkinian: distribuţia pe vârste 40-50 de ani; 75% afectare leptomeningeală, <25% afectare parenchimatoasă sau epidurală [457]

Diagnostic suplimentar: ca pentru limfoamele primare ale SNC

Terapie

- afectare leptomeningeală ca pentru meningita neoplazică (terapie cu MTX, cytosin-arabinosid), respectiv metastazele spinale
- limfoame intracraniene ca pentru limfoamele primare non-Hodgkiniene (chimioterapie sistemică) [664]

Prognostic

- meningită, afectarea parenchimului cerebral, chimioterapie şi radioterapie: timp mediu de supravieţuire cca 3 luni
- localizare epidurală, radioterapie: timp mediu de supravieţuire 12 luni [679]

2.6.4.3. *Boala Hodgkin a SNC*

Generalităţi: distribuţia pe vârste în jur de 30 de ani, cu o nouă creştere după 40 de ani; M: F =2:1

Anatomie patologică

- limfom primar Hodgkin al SNC: foarte rar (puţine cazuri documentate)
- afectare secundară a SNC la 0,25-4% cu o boală de fond avansată (cu precădere limfom-Hodgkin cu celule tip nodular-sclerozante şi mixte)
  - ➢ 90% metastaze spinale epidurale, frecvent toracale
  - ➢ 0,5% infiltraţie intracraniană a durei sau cortexului cerebral

Diagnostic suplimentar

- IRM: ca pentru limfom non-Hodgkin primar al SNC
- LCR: chiar şi în caz de localizare meningeală sigură, rareori pozitiv !

Terapie

- localizare intracraniană: steroizi, iradierea întregului creier cu cca 40 Gy, chimioterapie sistemică
- localizare spinală vezi terapia metastazelor spinale, chimioterapie intratecală plus sistemică

Prognostic

- fără terapie specifică: timp mediu de supravieţuire 2 luni
- migrare intracraniană plus terapie: timp mediu de supravieţuire 10 luni [679]

2.6.5. Alte tumori

2.6.5.1. *Adenomul hipofizar gradul I OMS*

Clasificare

- după diametru: microadenom: < 10 mm; macroadenom: > 10 mm
- clasificare imunohistologică [808]: prolactinom (27%), adenom cu celule nule (26%), A. producător de STH (13%), A. producător de STH şi prolactină (8%), A. corticotrop (producător de ACTH) (10%), A. gonadotrop (producător de FSH, LH, TSH, lanţ-a) (9%), A. plurihormonnal (1%)
- clasificare după capacitatea de colorare (între altele cromofile şi cromofobe) depăşită (scoasă din uz)

Tablou clinic

- **supraproducţie de hormoni la vârsta adultă**:
  - ➢ prolactină: galactoree, oligo-/amenoree, pierdere de libido şi impotenţă
  - ➢ STH: tumefierea părţilor moi, oboseală, transpiraţie; acromegalie, diabet zaharat; organomegalie (tiroidă, cord); neuropatie, hipertensiune arterială
  - ➢ ACTH: boala Cushing, hipertensiune arterială, hipogonadism, osteoporoză
  - ➢ TSH: hipertiroidie
- **producţie redusă de hormoni (hipopituitarism) la vârsta adultă**:
  - ➢ hipogonadism secundar: libido redus, impotenţă, amenoree secundară, dispariţia pilozităţii secundare, căderea sprâncenelor în treimea laterală, diminuarea pilozităţii faciale
  - ➢ hipotiroidie secundară: intoleranţă la frig, bradicardie, oboseală, constipaţie, voce "îngroşată"
  - ➢ insuficienţă secundară a glandelor suprarenale: paloare cerată prin depigmentare
- **compresiuni locale**:
  - ➢ intraselar: insuficienţă HVL, diabet insipid, eroziuni ale bazei selare cu rinoliquoree

➢ supraselar: compresiune chiazmatică (hemianopsie bitemporală), hidrocefalie obstructivă prin blocarea găurilor Monroe

➢ paraselar: pareze de N. oculomotori, tromboze ale sinusului cavernos; cefalee

Procedee imagistice

• IRM (metodă de elecţie): T1 frecvent doar mici diferenţe de semnal; microadenoame frecvent hipointense, în rest ţesut hipofizar omogen, după administrarea de substanţă de contrast, deseori o îmbogăţire mai mică decât a ţesutului glandular normal; T2 hiperintens, izointens:

➢ semne indirecte ale proceselor înlocuitoare de spaţiu intraselare: peduncul oblic al hipofizei, deplasarea convex caudală a diafragmului selar, deplasarea sinusului cavernos

• CT: mase tumorale supraselare frecvent bine delimitate, uşor hiperdense sau izodense; preluare omogenă de substanţă de contrast; de la caz la caz chisturi, hemoragii mai vechi, calcificări

➢ semne indirecte ale proceselor înlocuitoare de spaţiu intraselare: eroziuni ale bazei selare, lăţirea hipofizei > 8 mm cu contur convex

Diagnostic suplimentar

• endocrinologie: independent de mărimea tumorii: valori bazale ale hormonilor hipofizari (ACTH, TSH, LH, FSH, GH, PRL) plus Ft_3,FT_4, testosteron sau estradiol şi cortisol liber în urina din 24 de ore

➢ în caz de rezultat neconcludent: verificarea funcţiei parţiale a hipofizei prin "diagnosticul axelor" prin *releasing factors* hipotalamici (Test-LRH, TRH, GH, RH, GnRH)

➢ în caz de deficit de ADH: precizarea volumului de urină în 24 de ore, densitatea urinară, electroforeza serului

• oftalmologie: verificarea câmpului vizual (defecte bitemporale ale câmpului vizual) [430]

Terapie diferenţiată

• micro-(macroadenoame) descoperite întâmplător: incidenţa microadenoamelor la populaţia "normală" este 10% [257]; terapie numai în caz de tumori endocrin active/simptomatice (defecte ale câmpului vizual); în rest controale de rutină cu IRM după examinarea câmpului vizual [532]: mai întâi după 3 luni, apoi se dublează intervalele de timp

• adenoame simptomatice/active endocrin: operaţie primară, iradiere externă/radiochirurgie după rezecţie incompletă, respectiv în caz de recidivă (atenţie la procedura diferită pentru prolactinom, vezi mai jos); terapie substitutivă

Procedee terapeutice speciale

• **generale**: cooperare bună cu neurochirurgia şi endocrinologia; îngrijire ulterioară toată viaţa

• **operaţie**

➢ transnazală/transsfenoidală (posibil în > 90% dintre toate tumorile hipofizei); complicaţii: fistulă de LCR, sinuzită/meningită purulentă, pareze oculomotorii, diabet insipid [265]

➢ transcraniană: în cazul extensiei tumorale paraselare/supraselare mai mari; complicaţii: diabet insipid remanent, agravarea funcţiei lobului anterior hipofizar [265]

• **radioterapie externă**:

➢ doua > 45 Gy

➢ apariţia efectului după luni până la câţiva ani

➢ efect: interval de 20 de ani fără progresie în 77-88% [332] (numai radioterapie, pentru toate tumorile la un loc)

➢ efecte nedorite: hipopituitarism în 30-50%; diminuarea acuităţii vizuale în 1,53%; incidenţa unei a doua tumori cerebrale după cca 20 de ani (frecvent meningiom): până la 2% [80,897]

• **radiochirurgie focalizată externă şi iradiere stereotaxică fracţionată**: metode mai noi, până acum încă puţine cunoştinţe [224,480,506]

• **terapie de substituţie**: introducere după anamneză şi examene clinice; precizarea nivelului hormonal primar pentru controlul administrării medicamentelor

➢ hidrocortizon 10 mg/zi, fără protecţie digestivă

➢ L-Thyroxin 50-150 µg/zi

➢ ADH (desmopresină: Minirin® spray nazal 10 µg (1 cursă)-40 µg/zi), doze pe cât posibil reduse, în caz contrar retenţie de apă şi pierdere de Na (SIADH)

➢ testosteron 250 mg i.m. la 3 săptămâni, fără preparate orale

➢ estrogeni [545]

2.6.5.2. *Prolactinomul*

Diagnostic: nivelul prolactinei >150 µg/l

Diagnostic diferențial: pseudoprolactinom; prolactina < 100µg/l prin tumoră perihipofizară → lezarea pedunculului hipofizar → diminuarea concentrației de dopamină care acționează inhibitor asupra hipotalamusului, crescând secreția hipofizară de prolactină [59]

Terapie diferențiată

- **primar în caz de micro- și macroprolactinoame**: agoniști dopaminergici bromocriptină (Parlodel®), administrare progresivă, se începe cu 1,25 mg seara; după 3 zile 2,5 mg/zi, se crește la 3 zile cu 2,5 mg până la 3 x 2,5 mg/zi; la început frecvent greață, vomă și hipotensiune ortostatică; eventual terapie pe viață; alternativ cabergolin (Dostinex) 0,5 mg/săptămână = 1 tbl., după 1 lună creștere la 1 mg/săptămână
- **efectul terapeutic**: micșorarea tumorii, inhibarea prolactinei
- **rezistență contra agoniștilor dopaminergici, pseudoprolactinom**: operație
- tumoră reziduală după operație și macroadenoame cu nivel în continuare mărit de prolactină: radiochirurgie focalizată externă sau radioterapie externă fracționată

Prognostic

- microprolactinom plus agoniști dopaminergici: nivel normal de prolactină în 80-90%
- macroprolactinom plus agoniști dopaminergici:
  - fără operație: nivel normal de prolactină în 60-80%, reducerea semnificativă de volum în 60-70%
  - după operație: rată de recidivare la 5 ani 40%

2.6.5.3. *Tumori producăt are de STH*

Diagnostic

- **STH în ser**: profilul zilnic, inclusiv valorile nocturne: posibil nivel normal de STH în ser; la testul toleranței orale a glucozei lipsește supresiunea STH-ului
- rareori producere ectopică de STH *realising hormone* (GH-RH) (de ex. Ca-bronșic)
- în momentul diagnosticului majoritatea tumorilor sunt macroadenoame, de la primul simptom până la diagnostic trec în medie 4-10 ani (!)

Terapie diferențiată

- **primară**
  - rezecție tumorală completă dacă este posibil, ulterior nici o terapie specifică
  - rezecție incompletă a tumorii: suplimentar radiochirurgie; în continuare STH mărit în ser: octreotid (Sandostatin®): controlul terapiei: valori nocturne ale STH
- **recidivă după operație și radioterapie**: încercare cu bromocriptin, radiochirurgie externă focalizată

Prognostic postoperator: rată de remisiune la 5 ani 63% [145], nivel de STH în ser normalizat în 40-60% [121]

2.6.5.4. *Tumori producătoare de ACTH*

Diagnostic suplimentar

- **IRM**: în cca 50% nici o confirmare univocă a tumorii; 10-15% legat de "sindromul empty-sella"; în 85% microadenom
- **dozarea hormonilor**: cortisol liber în urina din 24 de ore, testul moderării pentru dexametason [545]
- **IPSS (*inferior petrosus sinus sampling*)** (determinare selectivă bilaterală simultană de ACTH în sinusul petros inferior) în cazul lipsei confirmării adenomului prin IRM și rezultat hormonal univoc în ser: microadenom-localizare înainte și după stimularea CRH (imediat după excluderea secreției ectopice de ACTH) (adrenalectomie bilaterală de mare intervenție) [432]

Terapie: rezecție tumorală, de la caz la caz radiochirurgie focalizată externă sau radioterapie fracționată externă

Prognostic postoperator

- recidivă tumorală: cca 10% după 4-14 ani, funcție de mărimea și extinderea tumorii [487]
- hipercortisolism persistent: cca 30% [512]

Variantă

- sindrom Nelson: tumoră hipofizară producătoare de ACTH agresiv-crescătoare cu pigmentare cutanată puternică după adrenalectomie pentru boala Cushing (în 25%), terapie: operație, radiochirurgie, eventual octreotid

2.6.5.5. *Tumori hipofizare inactive hormonal*
Generalităţi: nivel normal de hormoni în plasmă sau insuficienţă hipofizară; ocazional uşoară hiperprolactinemie consecutivă compresiunii pedunculului hipofizei prin tumoră; d.p.d.v. imunohistochimic frecventă producţie de unul sau mai mulţi hormoni; în general macroadenoame
Terapie

- **primară**: rezecţia tumorii, rezecţie incompletă a tumorii plus radioterapie
- **recidivă**: încercare cu bromocriptin, octreotid, radiochirurgie fracţionată externă

Prognostic

- **operaţie**: tumoră reziduală în 30-50%, defect de câmp vizual îmbunătăţit în 60-70%
- **operaţie plus radioterapie**: rata de recidivare cca 20% [713]

2.6.5.6. *Necroze acute ale hipofizei* (pituitary apoplexy)
Generalităţi: evoluţie acută a tumorii hipofizare cu hemoragie intratumorală şi edem
Tablou clinic: cefalee acută puternică, torticolis, greaţă, tulburări de vedere, tulburări de câmp vizual, tulburări de conştienţă
Terapie: administrare de steroizi şi operaţie de urgenţă
2.6.5.7. *Craniofaringiomul gradul I OMS*
Generalităţi: distribuţie pe vârste: copii 5-15 ani, apoi creşte o dată cu vârsta
Anatomie patologică: tumoră epitelială, provenind din celulele fostei pungi a lui Rathke; extindere de-a lungul lobilor anteriori hipofizari selar şi supraselar; iniţial tumorile cresc dislocant, dar pot invada şi structurile nervoase, cu precădere hipotalamusul
Tablou clinic: tulburări de câmp vizual (75%), insuficienţă antero-hipofizară (important: la copii stoparea creşterii) (70%), hemianopsie bitemporală (55%), hidrocefalie obstructivă, invadarea hipotalamusului şi a ventriculului III (15%)
Diagnostic imagistic

- **CT**: frecvent chistic (hipo-, izo-, hiperdens), calcificat periferic/intratumoral; porţiunile solide ale tumorii, frecvent izodense, se îmbogăţesc cu substanţa de contrast; eroziuni ale structurilor osoase învecinate (dorsul selar, cliniodele)
- **IRM**: tumoră heterogenă cu chisturi omogen hiperintense detectabile în Tl şi T2; preluare de substanţă de contrast a părţilor nechistice a tumorii, calcificări

Diagnostic suplimentar

- **endocrinologie**: verificarea funcţiilor parţiale hipofizare ca la pacienţii cu tumori hipofizare
- **oftalmologie**: verificarea câmpului vizual

Terapie diferenţiată

- **primar**
  - tumoră complet rezecabilă (până la 60%): operaţie
  - tumoră incomplet rezecabilă: operaţie plus radioterapie externă, eventual biopsie stereotaxică şi radioterapie externă fracţionată sau radiochirurgie focalizată externă plus radioterapie externă fracţionată
  - chisturi formatoare de cavităţi primar nerezecabile: evacuarea chisturilor prin cateter cu rezervor subcutan sau chistoventriculostomie cu drenaj în ventriculul lateral
- **recidivă**: radioterapie externă fracţionată

Procedee terapeutice speciale

- **operaţie**: la extirparea tumorilor mari ale adulţilor mortalitate relativ mare, de asemenea la extirparea recidivelor [792,889]; cauza cea mai importanţă de deces: tulburări hipotalamo-hipofizare [720]
- **postoperator**: frecvent diabet insipid; eventual substituţie hormonală, cum s-a descris mai sus; la copii controlul special al creşterii, de la caz la caz substituţie cu STH

Prognostic

- operaţie: rată de supravieţuire de 5 ani 35%, rată de supravieţuire de 10 ani 27%
- operaţie plus radioterapie: rată de supravieţuire de 5 ani 89%, rată de supravieţuire de 10 ani 76%

2.6.6. Metastaze
2.6.6.1. *Metastazele cerebrale*
Generalităţi

- distribuţia pe vârste 55-65 ani
- definiţii:

- metastaze cerebrale solitare: nu se cunosc metastaze extraneurale
- metastaze unice: existența unei singure metastaze cerebrale în cadrul altor manifestări organice posibile

Frecvență: 10-25% dintre toți pacienții cu tumori sistemice; în cca 40% singulare, în cca 20% două metastaze; 11% din pacienții cu metastaze au și alte manifestări (abces între altele); la 10-20% dintre pacienții cu metastaze cerebrale tumora primară este necunoscută
Tumora primară: Ca-bronșic 50%, Ca-mamar 20%, tumori gastrointestinale 8%, melanom 6%, tumori urogenitale 6%; la 5-20% dintre pacienții cu metastaze cerebrale nu s-a găsit nici o tumoră sistemică
Diagnostic imagistic

- **IRM**: metodă de elecție (20-25% mai sensibil decât CT); Tl izo-sau hipointens, preluare de substanță de contrast, frecvent edem peritumoral extins; T2 hiperintens; melanom: reducere de semnal prin efect paramagnetic al melaninei
- **CT**: hipo-, izo-, hiperdens (frecvent melanom, Ca-colon, coriocarcinom), frecvent preluare de substanță de contrast periferic sau omogen, edem perifocal manifest

Diagnostic suplimentar

- stabilirea diagnosticului histologic în cazul metastazelor solitare este neapărat necesară
- în cazul tumorilor primare necunoscute cât se poate de repede posibil CT toracal, abdominal și pelvin; palpare mamară, testicule și rect; inspectarea tegumentelor [20,820]

Terapie diferențiată

- **funcție de evaluarea timpului de supraviețuire a tumorii primare**:
- timp de supraviețuire previzibil minim câteva luni, index-Karnofsky (→ p. 429) >70%
  - metastaze singulare:
    - tumoră > 3 cm, lobară și accesibilă, neaflându-se în regiuni importante, tumoră primară excepție Ca-bronșic cu celule mici: operație plus radioterapie externă, de la caz la caz radioterapie fracționată stereotaxică [600, 637, 638]
    - tumoră < 3 cm: radiochirurgie focalizată externă, radiochirurgie interstițială, eventual plus radioterapie fracționată externă [197,198]
    - recidivă: reintervenție numai în cazuri selectate; eventual radiochirurgie focalizată externă [468,563]
  - două până la trei metastaze:
    - inițial: posibilă radiochirurgie focalizată externă
    - recidivă: eventual radioterapie fracționată până se atinge "doza de toleranță" a creierului
- timp de supraviețuire estimat la puține săptămâni, index Karnofsky (→ p. 429) < 50%; terapie suportivă, de ex. dexametason în caz de edem cerebral manifest
- **cazuri speciale**:
  - Ca-mamar, Ca-bronșic cu celule mici, melanom malign: se va alege chimioterapia
  - tumori cu celule mici (germinoame și coriocarcinoame): chimioterapie (eventual în asociere cu radioterapie posibilă vindecarea) [93]
  - Ca-tiroidian: tentativă de radio-iodoterapie

Procedee terapeutice speciale

- **radioterapie externă** doza optimă de radiație și indicația pentru radioterapie externă după rezecție este controversată; nu există studii controlate [129,130]
  - forme de iradiere, de ex.:
    - convențional: 30-40 Gy la pacienții cu prognostic bun
    - alte scheme: de ex. hipofracționată cu doză unică mai mare (de ex. 3,5 Gy)
  - câmp de iradiere în caz de metastaze multiple: creierul întreg cu radiațiile optice și fosa craniană posterioară
  - efect: frecvent fără sclerozarea metastazelor confirmată radiologic (în special melanoame maligne, Ca-colon, Ca- renal) [638]
  - radioterapie profilactică: controversată pentru Ca-bronșic cu celule mici; ineficientă pentru scăderea metastazelor cerebrale; supraviețuirea medie nu este influențată, deoarece speranța de viață în cazul tumorilor sistemice este limitată [108]
- **radiochirurgie interstițială**: procedeu alternativ; date din literatură limitate; posibilă în toate localizările; mortalitate și morbiditate mai mici, decât la operație; posibilă pentru metastaze < 3-4 cm

- **radiochirurgie focalizată externă**: procedeu relativ bine stabilit, protector [125,185,521]; radioterapie stereotaxică fracţionată: în prezent puţine date [220]
- **chimioterapie**: adeseori nu răspund nici metastazele cerebrale ale tumorilor primare chimiosensibile; datele din literatură pledează pentru Ca-mamar (de ex. tamoxifen, ciclofosfamidă), Ca-bronşic cu celule mici (de ex. etoposid) şi melanomul malign

Prognostic

- funcţie de terapie (pentru toate tumorile, indiferent de tipul histologic):
  - nici o terapie specifică: timp mediu de supravieţuire 1 lună
  - doar corticoterapie: timp mediu de supravieţuire 2 luni
  - operaţie plus radioterapie: timp mediu de supravieţuire 8-12 luni
  - radiochirurgie: absenţa progresiei tumorale după 6 luni în 93%, după 1 an 90% [747]
- factori prognostici favorabili: tumoră primară Ca-bronşic fără celule mici, Ca-mamar, interval mare între diagnosticul tumorii şi apariţia metastazelor SNC, metastaze solitare, index Karnofsky (→ p. 429) > 70%, vârsta < 60 de ani, absenţa altor metastaze sistemice [403,591,887]

2.6.6.2. *Metastazele spinale*

Frecvenţă: 5-10% dintre toţi pacienţii cu tumori sistemice [35]; coloana vertebrală este cea mai frecventă localizare a metastazelor osoase (până la 75%); topografie: 94-98% extradural, 0,5-3,4% intramedular [608]; metastaze simptomatice localizate toracal >lombar>cervical

Tumoră primară: frecvent Ca-bronşic, Ca-mamar, Ca-prostată, Ca-renal

Tablou clinic iniţial: dureri 80-93% (local, radicular), parapareză 64-85%, paraplegie 3-19%, tulburări sfincteriene cca 50% [35]; orice pacient cu tumoră la care apar şi rahialgii este suspectat de o metastază spinală!

Diagnostic imagistic

- Röentgen nativ: pozitiv abia la > 50% liză osoasă, indicaţii privind stabilitatea coloanei vertebrale
- IRM: examinarea cea mai sensibilă şi IRM al întregii coloane vertebrale drept screening [793]

Terapie diferenţiată

- în toate cazurile de metastaze spinale simptomatice steroizi în doze mari, de ex. în paraplegii: dexametazon (Fortecortin®) 4 x 8 mg/zi
- în caz de instabilitate, agravare în timpul radioterapiei, index Karnofsky (→ p. 429) > 70%, timp de supravieţuire previzibil > 9-12 luni: operaţie plus radioterapie (30-40Gy) [388,608]
- în caz de fracturi stabile cu afectare transversală, prognostic general mai prost: radioterapie primară
- eventual în limfoamele non-Hodgkiniene, tumorile celulelor germinale: suplimentar chimioterapie

Procedee terapeutice speciale

- operaţie în cazul tumorilor primare necunoscute pentru siguranţa diagnosticului histologic
- radioterapie: efecte 85% ameliorarea durerilor, 50% mersul este posibil, 40% reabilitarea disfuncţiei autonome [500]
- embolizare: preoperatorie pentru reducerea hemoragiei în cursul operaţiei ulterioare, de ex. Ca-renal

Prognostic

- Ca-bronşic (toate formele histologice luate împreună); timp mediu de supravieţuire cca 3 luni
- Ca-mamar, Ca-prostată, Ca-tiroidian: timp mediu de supravieţuire > 1 an [811]

2.6.6.3. *Meningita neoplazică*

Generalităţi: complicaţii tardive în formele avansate de tumori solide; interesează toate planurile nevraxului; emisfere, nervi cranieni, rădăcini spinale; suplimentar tulburarea circulaţiei LCR

Frecvenţă: la 4-15% dintre tumorile solide (Ca-bronşic cu celule mici 25%, Ca-mamar 5%, melanom 5-15%, Ca-stomac-intestin), 5-15% dintre leucemii (la copii cu leucemie limfoidă acută până la 50%), 7-15% dintre limfoame, 1-12% tumori proprii creierului (germinom, PNET, glioblastom, ependimom); în tumorile solide combinată în 42% cu infiltraţie leptomeningeală nodulară, în 30-60% cu metastaze intracraniene [114, 264, 466]

Tablou clinic: simptome poliradiculonevritice (>50%), simptome-SNC (50%), simptome "meningitice" (10%), frecvent în combinaţie [850]

Diagnostic imagistic

- **IRM** = metodă de elecţie: preluare de substanţă de contrast de către meninge, cisternele bazale, ependim, tentorium; eventual hidrocefalie; în 30-60% metastaze parenchimatoase suplimentare
- **CT**-mielografie probabil inutilă

Diagnostic suplimentar

- **examinare LCR**: dacă este posibil
  - ➢ celule maligne în sediment, eventual tipizare celulară imunohistochimică
  - ➢ proteine, număr de celule, lactat şi presiune LCR frecvent mărite, glucoză diminuată
  - ➢ posibila confirmare de "markeri" tumorali, eficace numai în cazul unei suspiciuni fondate: CEA (tumori ale tractului gastrointestinal, mamare, pulmonare, ovariene, ale tractului urogenital), β-HCG (coriocarcinom, carcinoame embrionare şi tumori ale celulelor germinale), AFP (teratocarcinoame, carcinoame embrionare, altele); markeri nespecifici: β-glucoronidaza, LDH-izoenzimă V, β2-microglobulină [177, 209, 686, 850]

Diagnostic: examinare LCR; diagnostic de certitudine: celule maligne în sediment; la prima puncţie pozitiv doar în 50-60% din cazuri, încât de la caz la caz se repetă puncţia încă de 2 ori [114]

Terapie diferenţiată

- **la un index-Karnofsky bun (→ p. 429) (> 70%), afecţiune de bază nu prea avansată**
  - ➢ leucemie limfatică acută la adulţi: chimioterapie sistemică
  - ➢ toate celelalte: chimioterapie intratecală; în caz de migraţii tumorale radioterapie suplimentară locală (20-30 Gy); în caz de diseminare meningeală a tumorii iradiere ţintită a bazei de craniu [720]
- **index Karnofsky prost** (→ p. 429) (< 70%), boala de fond mult avansată, terapie suportivă [114, 370, 849]

Procedee terapeutice speciale

- **chimioterapie intratecală cu metotrexat (MTX)**:
  - ➢ procedeu practic: imediat după stabilirea diagnosticului, pe cât posibil prin rezervorul intraventricular Ommaya/Rickham (se pare mai eficace decât administrarea lombară)
    - ○ schema terapeutică: de la caz la caz la început administrare lombară; leucocite > 3000/mm^3, trombocite > 100000/ mm^3; pe cât posibil continuarea ambulatorie a terapiei timp de 4-6 săptămâni administrare de 2 ori/săptămână 12 mg MTX; apoi timp de 4 săptămâni 1 x/săptămână, apoi 1 x /2 săptămâni, apoi 1 x lunar a câte 12 mg MTX [412,715,867]
    - ○ scopul: LCR fără celule maligne, cel puţin stabilizare clinică
    - ○ substituţie: la o zi după administrare de MTX acid folic 3 x 15 mg sau 4 x 10 mg p.o.
  - ➢ complicaţii ale administrării de MTX în cca 10% meningite septice, cefalee, crize convulsive
  - ➢ complicaţii ale rezervorului Ommaya în cca 10% infecţii, proastă funcţionare a rezervorului [465, 577]
    - ○ contraindicaţie: tulburări de curgere a LCR
- **tulburare de drenaj a LCR în caz de răspuns absent la MTX**: încercare cu Ara C sau Thiotepa

Prognostic

- **funcţie de terapie** (toate tumorile de diferite histiologii luate împreună);
  - ➢ nici o terapie specifică: timp mediu de supravieţuire 1-2 luni
  - ➢ terapie specifică: timp mediu de supravieţuire 4-7 luni; 30-60% decesul survine din cauza metastazării sistemice [114]
- **factori prognostici favorabili**: tumori hematologice, Ca-mamar, Ca-bronşic, index Karnofsky bun (→ p. 429)

2.7. Boli cu manifestări paroxistice

W. Berger şi T.J. Teuerstein (versiune medicală de Viorica Mihailovici)

2.7.1 Epilepsia

2.7.1.1. *Generalităţi*

Definiţie: boală cronică, constând din crize epileptice recidivante, frecvent apărute "spontan"

Etiologie

- **epilepsie idiopatică (genuină)**: absenţa unei leziuni cunoscute, puternică dispoziţie genetică, debut legat de vârstă
- **epilepsie simptomatică** (clasificare după cauze şi/sau localizări anatomice); malformaţii, leziuni perinatale/traumatice/inflamatorii, leziuni ischemice, tumori, tulburări metabolice

Epidemiologie: prevalenţă 0,5-1%

Fiziopatologie: descărcare paroxistică (*paroxysmal depolarization shifts* = PDS) a unui grup de neuroni cu perturbări ale neurotransmisiei, ale canalelor de ioni şi ale hidroelectroliţilor

Clasificarea crizelor epileptice [342]

- **crize focale** (crize locale inițiale)
  - ➢ crize focale simple (conștiența nu este afectată)
    - o cu simptome motorii (inclusiv crize jacksoniene)
    - o cu simptome somatosenzoriale sau specific-senzoriale (halucinații simple ca agitație, fosfene, tinitus)
    - o cu simptome vegetative (vomă, incontinență, paloare, transpirație, eritem)
    - o cu simptome psihice (disfazie, dismnezie, cognitive, afective, dar fără tulburări de conștiență; foarte rar)
  - ➢ crize focale complexe (cu tulburări ale conștienței)
    - o criză simplă focală, urmată de o tulburare a conștienței
    - o cu o tulburare a conștienței de la început
  - ➢ crize focale, care se manifestă ca nişte crize generalizate secundar, de ex. crize tonico-clonice cu pierderea conștienței (*grand mal*), crize generalizate convulsive sau neconvulsive
- **absențe (tipice și atipice)**
  - ➢ crize mioclonice (inclusiv *petit mal* mioclonic)
  - ➢ crize clonice
  - ➢ crize tonice
  - ➢ crize tonico-clonice (ca și crize mioclonice-astatice)
  - ➢ crize epileptice neclasificabile (din cauza datelor incomplete)
- forme de epilepsie inclasificabile (din câte se cunoaşte)

Clasificarea epilepsiilor și a sindroamelor epileptice [343]

- **epilepsii focale (d.p.d.v. al localizării, locale, parțiale) și sindroame focale**
  - ➢ idiopatice (cu debut în funcție de vârstă)
    - o epilepsia benignă a copilăriei cu vârfuri (*spikes*) centrotemporale
    - o epilepsia copilăriei cu paroxisme occipitale
  - ➢ simptomatice:
    - o sindroame cu mare variabilitate, care se bazează în principal pe localizarea anatomică, tabloul clinic, tipurile de crize și etiologie – dacă se cunoaşte
  - ➢ criptogene: epilepsiile criptogene sunt probabil simptomatice, etiologia însă nu este confirmabilă
- **epilepsii și sindroame generalizate**:
  - ➢ idiopatice (cu debut în funcție de vârstă)
    - o crize familiale benigne ale nou-născutului
    - o crize benigne ale nou-născutului
    - o epilepsie benignă mioclonică a copilului
    - o epilepsie absență a copilului (picnolepsie)
    - o epilepsie absență juvenilă
    - o epilepsie juvenilă mioclonică (*petit mal* mioclonic)
    - o epilepsie *grand-mal* la trezire
    - o epilepsii cu declanșare specifică a crizei (înainte: epilepsii reflexe)
  - ➢ idiopatice și/sau simptomatice (cu debut în funcție de vârstă)
    - o spasme fulgerătoare – ticul Salaam (sindrom West)
    - o sindrom Lennox-Gastaut
    - o epilepsie cu crize mioclonice-astatice
    - o epilepsie cu absențe mioclonice
  - ➢ simptomatice:
    - o etiologice nespecifică
    - o encefalopatie timpurie mioclonică
    - o encefalopatie epileptică timpurie infantilă cu salvă de descărcare
    - o alte epilepsii generalizate simptomatice
- **epilepsii sau sindroame, care nu pot fi caracterizate ca focale sau generalizate**
  - ➢ cu crize generalizate și focale:
    - o spasme ale nou-născutului
    - o epilepsie mioclonică gravă a sugarului
    - o epilepsie vârf-undă în somn
    - o afazie epileptică moștenită (sindrom Landau-Kleffner)
    - o crize neclar clasificabile ca focale sau generalizate, de ex. *grand-mal* în somn

- **sindroame speciale**
  - convulsii febrile
  - crize unice sau o singură stare de rău epileptic
  - crize determinate de tulburări acute metabolice sau toxice (de ex. alcool, medicamente, eclampsie, hiperglicemie fără corpi cetonici)

Tablou clinic

- **crize focale simple** dependente de zona cerebrală declanşatoare
  - ➢ motorii: nu pot fi suprimate voluntar, contracţii frecvent ritmice într-o regiune a corpului sau pe jumătatea corpului, eventual cu tendinţă de extindere (*march of convulsion*), plus contracţii musculare limitate, eventual pareze postictale ("paralizie Todd")
  - ➢ somatosenzoriale: parestezii într-o regiune a corpului sau o parte a corpului
  - ➢ crize adversive: deviere tonică a ochilor, capului şi eventual şi a umărului şi braţului de pe partea opusă focarului
- **crize focale complexe** (crize psihomotorii, "crize ale lobilor temporali"): durata > 1 minut, eventual confuzie postictală şi amnezie
  - ➢ manifestări motorii: stereotipii orale sau altele (mişcări automate stereotipe), posturi patologice
  - ➢ manifestări senzoriale: senzaţii epigastrice (senzaţie progresivă de căldură), percepţii/iluzii olfactive, gustative sau auditive, ameţeală, dismorfopsii (macropsie/micropsie)
  - ➢ manifestări vegetative: greaţă, palpitaţii, uscăciunea gurii
  - ➢ manifestări psihice: idei fixe, trăiri déjà/jamais-vu, tulburări afective
- **forme de crize focale speciale** funcţie de localizările corespunzătoare, vezi mai jos
- **crize generalizate (*grand mal*)**:
  - ➢ eventual precedate de aură ca indicaţie a debutului focal
  - ➢ criză: în cazul "clasic" strigăt iniţial, cădere, convulsii tonico-clonice, cianoză, muşcarea limbii, pierderea conştienţei, pupile fixe areactive la lumină, eventual pierdere de urină şi scaun, apnee, tahi-sau bradicardie (centrală sau reflexă)
  - ➢ postictal: confuzie, parţial cefalee, eventual agitaţie sau lentoare, somn, amnezie despre criză

Diagnostic suplimentar

- **pentru diagnosticul diferenţial al unei crize** şi pentru delimitarea de crize psihogene, sincope, tetanie, cataplexie:
  - ➢ EEG, EEG-de durată, EEG-privare de somn: tipul de criză, constatarea focarului
  - ➢ laborator: frecvent creşterea CK (până la mioliză scheletică) şi de prolactină
  - ➢ probă terapeutică cu anticonvulsivante (ex juvantibus)
- **pentru clarificarea etiologică a unei prime crize convulsive:**
  - ➢ EEG (→ p. 367): diferenţiere între epilepsia primară generalizată şi cea focală, eventual localizarea focarului (adesea numai constatare de focar, rareori ca focar generator de convulsii), evidenţierea iminenţei de survenire a unei crize
  - ➢ CT cu substanţă de contrast şi/sau spintomografie nucleară: HIC, malformaţii-AV, leziuni posttraumatice, angajare temporală, leziuni ischemice, tulburări circulatorii, calcificări (de ex. scleroza tuberoasă)
  - ➢ examinare LCR când există o suspiciune de: boli inflamatorii, diseminare tumorală meningeală

Diagnostic

- diagnosticul de "criză epileptică": susţinut clinic şi parţial EEG; frecvent posibil numai cu ajutorul unei anamneze preluate de la anturaj
- diagnostic de "epilepsie": mai multe crize epileptice sigure neprovocate

Diagnostic diferenţial

- **sincope** (→ p. 148): eventual situaţii declanşatoare tipice (ortostaţiune bruscă, mers nocturn la toaletă, prelevare de sânge), adesea precedate de tulburări de vedere sau doar o scurtă pierdere de conştienţă şi revenirea foarte rapidă a conştienţei şi orientării, fără tulburări postictale sau confuzie; convulsii uşoare şi posibilă pierdere de urină/scaun, → explicarea sincopelor p. 148
- ***drop attack*** în caz de insuficienţă vertebrobasilară: numai pierdere de tonus, nu şi de conştienţă; frecvent pacienţi cu factori de risc vascular; diagnostic de excludere

- **tetanie de hiperventilaţie** (→ p. 149): precedate frecvent de senzaţie de lipsă de aer, adesea fără pierderea conştienţei înaintea şi în timpul crizei! în anumite cazuri, semne clinice/electromiografice de tetanie latentă; hiperventilaţia poate declanşa crize convulsive epileptice
- **crize psihogene**: manifestări caracteristice (criteriu dificil!), evitarea traumatismelor serioase în criză (nu este un criteriu sigur!), reacţii pupilare normale şi EEG neconcludent în criză
- **narcolepsie** (→ p. 143): pacienţii pot fi treziţi oricând; cădere prin pierderea efectivă de tonus fără tulburarea conştienţei

Terapie

- **terapia crizei acute**: poziţionare (poziţie laterală stabilă) şi pensă pentru limbă în scopul evitării accidentelor; intervenţie medicamentoasă numai în crize seriate sau „status epilepticus"
- **terapia stării de rău epileptic** vezi mai jos → terapia intensivă neurologică p. 351

Măsuri generale

- Indicaţie:
  - ➢ evitarea situaţiilor/comportamentului potenţial declanşatoare: privare de somn, alcool, lumină intermitentă, intoxicaţii (metabolice sau exogene), eventual mecanisme individuale de declanşare
  - ➢ *profilaxia medicamentoasă a crizelor*: efecte, efecte secundare, supraveghere
  - ➢ alegerea serviciului: fără conducerea de mijloace de transport; analiza pericolelor profesionale, fără ture
  - ➢ sport: înot numai sub supraveghere, schi-coborâre şi alte tipuri de sporturi fară risc mărit; nu există o contraindicaţie de principiu împotriva sporturilor de forţă
  - ➢ capacitate de conducere auto: → p. 146
  - ➢ sfat genetic, individual dacă se doreşte; risc de îmbolnăvire pentru urmaşi funcţie de tipul de criză (febrilă, afebrilă, focală, generalizată)
    - o la doi părinţi bolnavi de epilepsie riscul este de 5 ori mai mare
    - o în caz de absenţe picnoleptice juvenile şi *petit mal* mioclonic risc mare (5-10%)
- evitarea medicamentelor predispozante pentru crize: anticolinergice, analgezice (derivate de morfină, novalgin), antibiotice (penicilină i.v., chinolone, ofloxacină, streptomicină intratecală), teofilină, hormoni (cortison, ACTH, contraceptive), psihofarmaceutice (neuroleptice, antidepresive triciclice)
- vaccinări
  - ➢ rată mărită de complicaţii în tifos, paratifos, holeră, febră galbenă, pertussis

Profilaxia medicamentoasă a crizei

- **indicaţii pentru introducerea anticonvulsivantelor**:
  - ➢ indicaţie relativă de tratament: crize după mecanisme declanşatoare evitabile (privare de somn, alcool), crize mici nepericuloase sau crize *grand mal* rare numai în somn
  - ➢ indicaţie absolută: > 2 crize/an, crize cu traumatisme, modificări semnificative intericta1e EEG, necesităţi sociale (exercitarea profesiei, capacitate de conducere auto)
- **anticonvulsivante**: → p. 399
- indicaţie diferenţiată de anticonvulsivante:
  - ➢ crize primare generalizate (GM la trezire): valproat, lamotrigin, fenobarbital
  - ➢ crize secundare generalizate: carbamazepin, fenitoin, fenobarbital, lamotrigin, gabapentin, vigabatrin, topiramat
  - ➢ crize focale: carbamazepin, fenitoin, clobazam, valproat
  - ➢ absenţe: valproat, ethosuximid
  - ➢ ineficace sau slab eficace: barbituricele în caz de absenţe, ethosuximid în crize GM, carbamazepin şi fenitoin în absenţe
- **terapie combinată**:
  - ➢ răspuns în general nefavorabil, atenţie la interacţiuni (→ p. 397)
  - ➢ combinaţii posibile: carbamazepin şi valproat, lamotrigin şi valproat, valproat şi ethosuximid, valproat şi fenobarbital (doze mici de fenobarbital în această combinaţie ating nivele terapeutice)
  - ➢ combinaţii îndoielnice: fenobarbital şi fenitoin, carbamazepin şi fenobarbital
  - ➢ combinaţii nefavorabile: fenitoin şi carbamazepin
- **eficienţa**: 65% nu vor mai avea crize sub monoterapie, alţi 10-15% sub terapie combinată

- **încheierea profilaxiei crizelor**
  - ➢ indicaţie (relativă!) în caz de absenţă a crizelor timp de mai mulţi ani în caz de leziune epileptogenă neprogredientă sau epilepsie idiopatică (excepţie: PM mioclonic); se vor lua în consideraţie factorii sociali/profesionali (ce urmări ar avea o nouă criză ?)
  - ➢ procedură: diminuarea lentă (6 luni) sub control-EEG
  - ➢ risc: reapariţia crizelor între 20 şi 80%

Terapie chirurgicală (Chirurgia epilepsiei)

- **indicaţie**: epilepsie focală refractară la terapii medicamentoase
- **contraindicaţii**:
  - ➢ absolute: epilepsii primare generalizate, epilepsii focale benigne ale copilăriei
  - ➢ relative: deficite postoperatorii neurologice/neuropsihice de temut
- **diagnostic prechirurgical** în scopul localizării structurilor epileptogene: ("focar"):
  - ➢ observarea aspectelor topografice ale semiologiei crizei (de ex. criza adversivă)
  - ➢ înregistrare-EEG cu electrozi superficiali, de la caz la caz şi cu electrozi intracranieni
  - ➢ IRM: confirmarea unei modificări a structurii creierului
  - ➢ HMPAQ-SPECT/FDG-PET (fluorodezoxiglucoza): confirmarea modificărilor funcţionale sub forma unei hipoperfuzii interictale respectiv hiperperfuzie ictală
  - ➢ lomazenil-SPECT/Flumazenil-PET: confirmarea diminuării numerice a receptorilor de benzodiazepine
  - ➢ neuropsihologie: confirmarea tulburărilor funcţionale intericuale prin focarul epileptogen (de ex. tulburare de memorare a cuvântului în caz de leziune în hipocamp pe partea stângă)
  - ➢ test-WADA: lateralizarea dominanţei de limbaj, comenzi motorii şi memorarea lor
  - ➢ electrocorticografie: precizarea poziţiei focarului precum şi a zonei corticale elocvente
- **metode operatorii**: 2/3 rezecţie de lob temporal, amigdalohipocampectomie selectivă, leziunectomie extinsă, lobectomie, hemisferectomie funcţională, calosotomie, transsecţionări subpiale multiple
- **rezultatele operaţiilor**: în caz de origine temporală a crizelor până la 80% dispariţia crizelor postoperatorii, în caz de epilepsii extratemporale până la 60% dispariţia crizelor, între altele în funcţie de confirmarea unei leziuni morfologice şi de localizarea focarului; reducerea frecvenţei crizelor sau a gravităţii lor

Complicaţii

- **criză singulară**: traumatisme, fracturi de coloană prin hiperlordoză în faza tonică, înec la baie, mioliză, tulburări cardio-respiratorii
- **în status epilepticus**: leziune cerebrală hipoxică, edem cerebral
- **în epilepsii de mai lungă durată**: tulburări de caracter (cauză neclară, probabil combinaţie între crize frecvente şi efecte secundare ale anticonvulsivantelor), cu lentoarea ideaţiei şi fixitatea ideilor; efecte secundare ale anticonvulsivantelor

2.7.1.2. *Probleme speciale*

Sarcină

- **comportarea epilepsiei în sarcină**: nici o influenţă (50%), creşterea frecvenţei crizelor (25%), scăderea frecvenţei crizelor (25%), creşterea frecvenţei crizelor poate releva o sarcină
- **risc de malformaţii**: pacientele cu epilepsie au un risc de 2-3 ori mai mare de a aduce pe lume un copil malformat; sub terapie 90% dintre copii sunt fără malformaţii
- **terapie**:
  - ➢ monoterapie cu doze cât se poate de reduse
  - ➢ drogul indicat: carbamazepin
  - ➢ contraindicat: valproat (→ 2% malformaţii disrafice)
  - ➢ controlul concentraţiei drogului: scădere spontană a nivelului prin sarcină, creşterea dozei numai în cazul creşterii frecvenţei crizelor
  - ➢ asociere profilactică de acid folic: 400-500 µg/zi, la naşteri cu malformaţii în antecedente 4 mg/zi
- **profilaxia hemoragiei la nou-născuţi** (inducţia enzimatică conduce la scăderea rapidă a vitaminei K şi la copil): 1 mg fitomenadionă i.m.
- **lehuzie**: reacţii posibile (oboseala sugarului)

Narcoză şi tratament preoperator: continuarea terapiei anticonvulsivante, susţinută eventual prin administrare suplimentară de benzodiazepine sau fenobarbital perioperator

Aptitudinea de conducere auto [455,456]

- **principii**:
  - ➢ grupa 1 (autoturisme, motorete): capacitate de conducere anulată "atât timp cât există un risc însemnat de recidivă"
  - ➢ grupa 2 (autocamioane, autobuze): "după mai multe crize capacitate de conducere auto exclusă"
    - o excepţie: absenţa crizelor timp de 5 ani fără tratament anticonvulsivant confirmată medical
- **excepţii**:
  - ➢ crize focale simple fără tulburarea conştienţei, fără simptome motorii/senzoriale sau cognitive şi după minim un an de supraveghere fără trecere către crize focale complexe sau generalizate
  - ➢ crize exclusiv legate de somn după minim trei ani de ţinere sub observaţie
  - ➢ atenţie: crize rare, crize cu prodrom, conducere timp de mulţi ani fără accidente nu constituie de la sine o excepţie
- **nici un risc important de recidive de crize**:
  - ➢ după o singură criză, după un timp de observaţie de 3-6 luni cu următoarele condiţii:
    - o criză întâmplătoare (privare de somn, afecţiuni intercurente) dacă:
      - ◆ s-a dovedit că aceste condiţii nu mai există
      - ◆ nu a existat dovada unei leziuni morfologice cauzale
    - o după o absenţă de 2 ani a crizelor după tratament şi când nu există nici un risc cunoscut pentru alte crize
      - ◆ nu în toate cazurile limitativ: persistenţa modificărilor tipice epilepsiei pe EEG
      - ◆ limitativ (indicatori pentru tendinţă la recidive): creşterea complexelor vârf-undă generalizate sau unde ascuţite focale sau persistenţa unei încetiniri a ritmului de bază
  - ➢ după intervenţia chirurgicală a epilepsiei, după o absenţă a crizelor timp de un an
  - ➢ la crize simptomatice (operaţii pe creier sau traumatisme cerebrale) după un interval de absenţă a crizelor de 1/2 an
- **premisele pentru solicitarea din nou a permisului de conducere auto**: supraveghere regulată inclusiv anamneza de la anturaj, suficientă seriozitate şi răspundere a pacientului, control regulat EEG şi al nivelului drogului în sânge
  - ➢ în cazuri de dubiu înregistrare de imagini în dublu video cu EEG mobil de lungă durată
- controale necesare la intervale de 1, 2 şi 4 ani

2.7.1.3. *Epilepsii infantile*

Vârsta	Tipul crizei	EEG
Sugar (6 luni)	Spasme infantile (*petit-mal* mioclonic)	Hypsaritmie; unde delta şi vârfuri asincrone sau unde ascuţite
Copil mic (3-5 ani)	*Petit mal* mioclonic-astatic	Vârf – undă variabilă: complexe vârf-undă lente sau complexe vârf – undă 2-2,5 Hz
Şcolar (6-8 ani)	Picnolepsie	3 Hz (peste 10 ani: până la 4 Hz) model vârf-undă
Pubertate (14-17 ani)	*petit mal* mioclonic	Model – polivârf-undă

2.7.1.4. *Epilepsia de lobi temporali*

Subforme

- crize ale lobului temporal medial [175]
  - ➢ predispoziţie:
    - o convulsii febrile complicate în primul an de viaţă (70%)
    - o crize epileptice în anamneza familiei (30%)
    - o meningită purulentă în copilărie (5-10%)

- tablou clinic:
  - aure (80-90%) epigastrice, aure cu anxietate
  - simptome psihomotorii: încremenire, automatisme orale sau ipsilaterale
  - simptome motorii: poziţie distonă a extremităţii superioare controlaterale, mişcări ale capului
  - simptome neuropsihice: afazie postictală când focarul este situat în emisfera dominantă
  - stare confuzională postictală
- simptome ale lobilor temporali laterali: halucinaţii/iluzii auditive, halucinaţii vizuale, tulburări de vorbire (emisfera dominantă)

Diagnostic suplimentar

- EEG interictal: asimetrie a ritmului de bază, vârfuri temporale, unde ascuţite sau unde lente unilaterale
- EEG în criză
  - întrerupere uni-sau bilaterală a activităţii cerebrale de bază
  - activitate temporală rapidă de joasă amplitudine (sau extinsă)
  - vârfuri ritmice la început unilateral
  - unde lente ritmice, la început unilaterale

2.7.1.5. *Epilepsia de lobi frontali*

Subforme

- crize motorii suplimentare: modificări de poziţie, simptome focale tonice (vocalizare, încetinirea vorbirii, pregătire de duel)
- crize cingulare: gesticulaţii complexe la început, simptome vegetative, modificarea dispoziţiei şi a stării afective
- crize anterioare frontopolare: idei fixe, pierdere iniţială de contact, mişcări de întoarcere ale capului şi ochilor, simptome vegetative
- crize orbitofrontale: automatisme motorii şi gestuale, halucinaţii/iluzii olfactive, simptome vegetative
- crize dorsolaterale: devierea ochilor, încetinirea vorbirii
- crize operculare: mişcări de masticaţie, sialoree, sughiţ, simptome laringeale, încetinirea vorbirii, aură epigastrică, teamă, simptome vegetative

Tablou clinic: frecvent crize focale complexe, chiar cu generalizare secundară; crize scurte, frecvent de mai multe ori pe zi, confuzie postictală discretă sau absentă, generalizare secundară rapidă, iniţial automatisme complexe gesticulare, apoi fenomene predominant tonice sau posturale motorii, în caz de descărcări bilaterale, căderi

2.7.1.6. *Epilepsia de lobi parietali*

Tablou clinic: crize focale simple, focale complexe sau secundar generalizate; halucinaţii senzoriale (iritare, electrizare, nevoie de mişcare, sensibilitate, durere), metamorfopsii, ameţeală la întoarcere (lobul parietal inferior), tulburări de vorbire; nerecunoaştere iluzionară

2.7.1.7. *Epilepsia lobilor occipitali*

Tablou clinic: crize focale simple şi generalizate secundar; paropsii negative (scotoame, hemianopsie), pozitive (scântei, fulgere), percepţie vizuală complexă

2.7.1.8. *Epilepsii reflexe*

Sinonim: crize epileptice declanşate senzorial

Etiologie: cu precădere leziuni perinatale

Factori declanşatori

- excitanţi tactili, termici: epilepsie haptogenă
- excitanţi vizuali: foto-epilepsie
- citit: epilepsie de citit
- excitanţi acustici simpli: epilepsie audiogenă
- excitanţi acustici complecşi: epilepsie muzicogenă
- excitanţi prin sperietură: epilepsie de surprindere

2.7.1.9. *Epilepsia* grand mal *de trezire*

Generalităţi: suferinţe determinate genetic cu crize GM predominant în faza de trezire; vârsta de manifestare mai frecvent a 2-a decadă de viaţă, adesea combinată cu *petit mal* mioclonic

Tablou clinic: criză GM fără aură predominant în faza de trezire, eventual a doua zi seara devreme ("epilepsie a serii de petrecere"); provocare prin privare de somn, alcool şi stres
Diagnostic suplimentar

- EEG: complexe bilateral-sincrone vârf-undă sau polivârf-undă, amplificate prin hiperventilaţie; fotosensibilitate

Terapie: valproat, a 2-a alegere barbiturice; în total, la 60-80% dispariţia crizelor sub medicaţie
Boli degenerative cu simptom principal epilepsie → p. 158

2.7.2. Crize neepileptice

2.7.2.1. *Sincope*

Definiţie: scurtă pierdere a conştienţei şi tonusului de natură neepileptică
Clasificare

- **sincope ortostatice** (la trecerea rapidă în ortostatism, la mersul nocturn la toaletă) prin hipovolemie sau reglare deficitară a TA ortostatice (neuropatii, insuficienţă autonomă) sau ambele (antihipertensive, neuroleptice hipotensoare)
- **sincope cardiace** prin tulburări de ritm, stenoză aortică sau mitrală, embolie pulmonară
- **sincope vasovagale** la prelevare de sânge, durere, teamă
- **sincope reflexe**:
  - ➢ sindrom al glomusului carotidian: bradicardie sau asistolie prin compresiune locală (ras, lateroflexie) leziuni incipiente în cadrul unei micro- sau macroangiopatii
  - ➢ sincope la micţiune prin scăderea tonusului simpatic la micţiune cu precădere în ortostatism
  - ➢ criză de tuse/râs: prin manevra Valsalva
- **sincope de cauze cerebrovasculare**: ca simptom iniţial în ischemii/hemoragii cerebrale

Tablou clinic

- **prodroame**: ameţeală, "senzaţie de gol în cap", greaţă, transpiraţie, întunecarea vederii
- pierderea conştienţei cu diminuarea tonusului → cădere, recăpătarea rapidă a conştienţei şi orientării, fără confuzie postictală; posibile apariţii de convulsii trecătoare şi pierdere de urină/scaun

Diagnostic suplimentar

- **EEG**: excluderea modificărilor epileptice
- **explorare cardiacă**:
  - ➢ EKG, EKG de lungă durată; indicaţii asupra emboliei pulmonare, tulburărilor de ritm, eventual încercare de compresiune a sinusului carotidian sub supraveghere EKG (ATENŢIE: declanşarea unei asistolii)
  - ➢ ecocardiografie: prolaps de valvă mitrală, tromb atrial/mixom atrial
- **sonografie Doppler**: stenoze în sistemul vertebro-bazilar, sindrom de furt subclavicular
- **examinare neurovegetativă** (→ p. 302): verificarea reglării presiunii ortostatice (test-Schellong)

Diagnostic

- **diagnostic de "sincopă"**: diagnostic de excludere, când explorările nu indică nici un eveniment epileptic
- **atribuirea uneia dintre formele etiologice** frecvent imposibilă sau posibilă cu probabilitate mică (indicaţii privind etiologia)

Diagnostic diferenţial: criză *grand mal*, crize psihogene
Terapie/profilaxie

- **sincope ortostatice**: → tulburări de reglare cardiovasculară p. 302
- **sincopă cardiacă**: etiologică (de ex. cardiostimulator)
- **sincopă vasovagală/reflexă**: deoarece în timpul sincopei scăderea presiunii sangvine şi a frecvenţei cardiace se normalizează rapid, nu este necesară o terapie acută; pentru profilaxie există puţine studii, necontrolate, pe grupuri mici sau cazuri singulare; sunt comunicate ca având succes următoarele date: beta-blocanţi (de ex. pindolol → 64% asimptomatic [127]), simpaticomimetice, mineralocorticoizi, cardiostimulator DDD-cu 2 camere (59 până la 84% asimptomatic după implantare)

Capacitatea de conducere a autovehiculelor: la fel ca la crizele epileptice (→ p. 146)

2.7.2.2. Drop attack

Etiologie: frecvent neclară, rareori tulburări de perfuzie în sistemul vertebrobazilar
Tablou clinic: cădere fără avertizare, fără pierdere de conştienţă sau lacune amnezice, eventual declanşată de întoarcerea sau aplecarea capului
Diagnostic suplimentar

- **Doppler**: (rar) stenoză funcţională (funcţie de poziţia capului) a A. vertebrale
- **EEG**:
  - în cadrul diagnosticului de excludere (epilepsie)
  - frecvent ritm-α încetinit, puţin modulat, cu manifestare mai puternică spre frontal (cu precădere în combinaţie cu vertijul nesistematizat); nespecific, deoarece apare frecvent la vârstnici

Diagnostic: clinic cu ajutorul anamnezei; semnificaţia etiologică în cadrul unei insuficienţe vertebrobazilare apare numai în cazuri de excepţie
Diagnostic diferenţial: sincope (cu pierderea conştienţei), căderi ca simptome precoce ale unei paralizii supranucleare, crize atone (epileptice), cataplexie
Terapie: numai în caz de confirmare a unei relaţii cauzale cu stenoze în sistemul vertebrobazilar (dilataţia unei stenoze subclaviculare, rigidizarea operatorie a segmentului supus compresiunii)

2.7.2.3. *Tetania*

Etiologie

- **tetanie normocalcemică**: alcaloză metabolică sau respiratorie (hiperventilaţie)
- **tetanie hipocalcemică**: hipoparatiroidism

Tablou clinic: debut cu parestezii periorale şi ale extremităţilor, ulterior spasme carpopedale şi "poziţie de gură de crap"; în tetania de hiperventilaţie adesea senzaţie de lipsă de aer şi anxietate
Examinare clinică

- **semnul Chwostek**: contracţia musculaturii faciale la percuţia trunchiului facial preauricular (dovadă de tetanie latentă)
- **semnul Trousseau**: apariţia de contracţii ale degetelor după aplicarea garoului pe antebraţ, semnificaţie ca pentru semnul Chwostek

Diagnostic suplimentar EMG: descărcări repetitive de unităţi motorii (dublete şi triplete)
Diagnostic clinic: descrierea crizei şi semnelor de tetanie latentă
Diagnostic diferenţial: crize epileptice focale şi generalizate în hipocalcemie
Terapie

- **în criză**: respiraţie regresivă în pungă de plastic (ATENŢIE! a nu se trage pe cap!), administrare de sedative respectiv anxiolitice pentru a evita pericolul de dependenţă
- **profilaxia** tetaniei – hiperventilaţiei: psihoterapie, tehnici de relaxare

2.7.2.4. *Accese de trunchi cerebral*

Cauze: encefalomielita diseminată, leziuni vasculare
Tablou clinic: spasme tonice dureroase ale musculaturii, adesea unilaterale, în parte declanşate prin ridicare bruscă, hemiataxie cu tulburări încrucişate de sensibilitate; durează secunde până la minute şi survin de mai multe ori pe zi
Diagnostic suplimentar: EEG nu arată modificări
Diagnostic diferenţial: accese psihogene
Terapie: anticonvulsivante

2.8. Tulburări asociate somnului şi tulburări respiratorii

W. Berger (versiune medicală de Viorica Mihailovici)

2.8.0.1. *Narcolepsia*

Genetică: transmisie dominant autosomală cu penetranţă variabilă

Boli asociate: sindrom central de apnee în somn, mişcări periodice ale picioarelor în somn

Forme simptomatice: în encefalită, traumatisme cranio-cerebrale, tumori (ventriculul III, trunchiul cerebral, lobul temporal median), policitemie, encefalomielita diseminată

Tablou clinic

- **debut cu somnolenţă diurnă** în a 2-a decadă de viaţă, ulterior cataplexie
- **necesitate imperioasă de somn** în situaţii în mod natural provocatoare de somn, somn scurt din care pacienţii pot fi treziţi în orice moment
- **cataplexie** (pierdere efectivă de tonus): pierdere de tonus durând secunde până la minute cu prăbuşire fără sau cu foarte uşoară tulburare a conştienţei; există factori declanşatori (parţial râsul), dar şi crize fără factori declanşatori
- **paralizii de somn**: incapacitate de mişcare şi de a vorbi la trezire, ce poate fi întreruptă prin excitanţi externi (tactili, verbali)
- **halucinaţii hipnagogice**, amplificate de oboseală şi tensiune afectivă, somn nocturn fragmentat: adormire rapidă, instalarea bruscă a somnului REM
- **fragmentarea somnului nocturn**: adormire prematură somn REM, prematur
- **comportament automat**: continuarea activităţii motorii sau comportament lipsit de sens în semisomn (DD: atacuri crepusculare)

Diagnostic suplimentar

- **EEG/polografie**: latenţă prescurtată de adormire (< 10 min.) şi latenţă REM prescurtată (< 20 min.)
- **markeri genetici**: HLA-DR2 (la 99,5% dintre toţi pacienţii cu narcolepsie)

Diagnostic diferenţial

- **cataplexie simptomatică** (*Chalastic fit*) în leziuni înlocuitoare de spaţiu situate în vecinătatea ventriculului III (gliom, craniofaringiom, chist coloidal), anomalii ale şarnierei craniocervicale, leziuni frontale anterioare şi frontobazale, hidrocefalie (hidrocefalie obstructivă normopresivă), atrofie cerebrală
- **atacurile idiopatice de cădere ale femeii** (*maladie des genoux bleus*) la vârsta mijlocie
- **pierderi de tonus de cauze vasculare**: *drop attacks*, AIT (în teritoriul A. cerebrale anterioare bilateral)
- **accese tonice de trunchi cerebral, paralizie hipokaliemică, sincope cardiogene** şi altele (→ p. 148)

Măsuri generale

- **structurarea ritmului somn – veghe** de ex. printr-un somn planificat ziua pentru reducerea nevoii imperioase de somn
- sfat psihosocial, aprecierea gradului de handicap (important pentru încadrarea profesională)

Terapie medicamentoasă

- **tulburări de vigilenţă**: efedrină, methylphenidat (Ritalin®) 10-80 mg/zi, pemolin (Tradon®), doză incipientă 20 mg; cu intermitenţă !
- **cataplexie**: clomipramin (Anafranil ®) 25-75 mg/zi, imipramin (Tofranil®) 25-100 mg/zi
- **tulburări de vigilenţă şi cataplexie:**
  - ➢ inhibitori MAO sub o dietă săracă în tiamină: selegilină (de ex. Movergan®) 20-40 mg/zi [329], tranylcypromim (Parnate®) 5-15 mg/zi
  - ➢ inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei: moclobemid (Aurorix®) 300-600 mg/zi

2.8.0.2. *Sindromul obstructiv al apneei de somn (Sindrom- Pickwick)* (SOAS)

Factori predispozanţi: obezitate (60% dintre pacienţi cu SOAS); M: F -10:1; gât scurt, gros, sechele ale intervenţiilor chirurgicale ORL, prognatism, rinită vasomotorie cronică

Fiziopatologie: pierderea tonusului musculaturii faringelui → obstrucţie → creşterea presiunii parţiale a CO_2, scăderea presiunii parţiale a O_2 → hiperpnee şi trezire

Criterii diagnostice

- **sindrom apneic discret**: în somn > 5 episoade de apnee/oră cu durata > 10 secunde

- **sindrom apneic mediu** 10-20 episoade de apnee/oră
- **sindrom-apneic sever**: > 20 episoade de apnee/ oră

Tablou clinic: sforăit cu pauze respiratorii (recăderea limbii), reluare bruscă ("explozivă") a respiraţiei: tulburări de somn → somnolenţă diurnă şi diminuarea capacităţii de concentrare/astenie
Diagnostic suplimentar

- **MESAM-screening**: înregistrarea poligrafică a saturaţiei de O_2, a pulsului şi zgomotelor determinate de sforăit cu aparat portabil
- **poligrafia somnului**: cu EEG, ENG şi EMG a muşchilor mentonieri, înregistrarea fluxului de aer (gură, nas) a amplitudinii excursiilor respiratorii toracale şi/sau abdominale, EKG şi saturaţiei de oxigen
- **test multiplu al latenţei somnului** (TMLS) pentru precizarea somnolenţei diurne

Terapie

- **măsuri generale**: reducerea greutăţii, suprimarea alcoolului, nu se administrează sedative/hipnotice, se va evita dormitul în decubit dorsal (*ball in the back* = coaserea unei mingi de tenis pe spatele îmbrăcămintei de dormit)
- **medicamentos**: teofilină, psihoanaleptice triciclice stimulatoare (nortriptilină, protriptilină)
- **protează-Esmarch**: proteză care previne alunecarea înapoi a limbii
- **terapie-CPAP**: menţinerea unei presiuni continue de 5-15 cm H_2O preîntâmpină colapsul faringelui
- **respiraţie cu inspiraţie cu presiune crescută** în cazul unei afecţiuni pulmonare obstructive, miopatii sau sindrom de apnee centrală (*Undines Fluch*)
- **traheotomie** în caz de bradicardii sub 40/minut în timpul apneei, asistolie, tahicardie ventriculară, saturaţie mai frecventă cu sub 50% O_2 sau cord pulmonar
- **amigdalectomie sau uvulopalatinofaringoplastie** (UPFP) în caz de hipertrofie a luetei, hipertrofii ale mucoasei pereţilor faringieni, văl palatin căzut

Complicaţii: hipertensiune arterială (prin hipoxie → vasoconstricţie), cord pulmonar, tulburări de ritm cardiac

2.8.0.3. *Sindromul primar al apneei de somn* (Undines Fluch-Syndrom)
Afecţiuni etiologice: leziuni ale regiunii pontomedulare (tumoră, inflamaţie)
Fiziopatologie: tulburări centrale de reglare a respiraţiei cu răspuns limitat al centrului respirator la scăderea CO_2
Tablou clinic: în timpul fazei de trezire perioade de apnee, cianoză şi somnolenţă
Diagnostic suplimentar: poligrafia somnului; acidoză respiratorie cu faze de hiperventilaţie şi respiraţie Cheyne-Stokes, diminuarea reflexelor velo-palatine
Diagnostic diferenţial: sindromul obstructiv al apneei în somn
Terapie: stimulator diafragmatic

2.8.0.4. *Hipersomnia periodică (sindromul Kleine-Levin)*
Etiologie: necunoscută
Factori predispozanţi: afectează în special bărbaţii la adolescenţă şi în tinereţe
Tablou clinic

- **hipersomnie**: episoade ce apar de mai multe ori pe an, cu durată de zile până la săptămâni cu somn diurn şi/sau nocturn prelungit sau hipersomnii diurne
- **polifagie** în fazele vigile
- **tulburări de comportament**: izolare socială, negativism, lentoare

Diagnostic diferenţial: până acum prost delimitat faţă de afecţiunile psihiatrice atipice
Prognostic: sistare adesea spontană la vârsta adultă

- **sindrom apneic mediu** 10-20 episoade de apnee/oră
- **sindrom-apneic sever**: > 20 episoade de apnee/ oră

Tablou clinic: sforăit cu pauze respiratorii (recăderea limbii), reluare bruscă ("explozivă") a respiraţiei: tulburări de somn → somnolenţă diurnă şi diminuarea capacităţii de concentrare/astenie
Diagnostic suplimentar

- **MESAM-screening**: înregistrarea poligrafică a saturaţiei de O_2, a pulsului şi zgomotelor determinate de sforăit cu aparat portabil
- **poligrafia somnului**: cu EEG, ENG şi EMG a muşchilor mentonieri, înregistrarea fluxului de aer (gură, nas) a amplitudinii excursiilor respiratorii toracale şi/sau abdominale, EKG şi saturaţiei de oxigen
- **test multiplu al latenţei somnului** (TMLS) pentru precizarea somnolenţei diurne

Terapie

- **măsuri generale**: reducerea greutăţii, suprimarea alcoolului, nu se administrează sedative/hipnotice, se va evita dormitul în decubit dorsal (*ball in the back* = coaserea unei mingi de tenis pe spatele îmbrăcămintei de dormit)
- **medicamentos**: teofilină, psihoanaleptice triciclice stimulatoare (nortriptilină, protriptilină)
- **proteză-Esmarch**: proteză care previne alunecarea înapoi a limbii
- **terapie-CPAP**: menţinerea unei presiuni continue de 5-15 cm H_2O preîntâmpină colapsul faringelui
- **respiraţie cu inspiraţie cu presiune crescută** în cazul unei afecţiuni pulmonare obstructive, miopatii sau sindrom de apnee centrală (*Undines Fluch*)
- **traheotomie** în caz de bradicardii sub 40/minut în timpul apneei, asistolie, tahicardie ventriculară, saturaţie mai frecventă cu sub 50% O_2 sau cord pulmonar
- **amigdalectomie sau uvulopalatinofaringoplastie** (UPFP) în caz de hipertrofie a luetei, hipertrofii ale mucoasei pereţilor faringieni, văl palatin căzut

Complicaţii: hipertensiune arterială (prin hipoxie → vasoconstricţie), cord pulmonar, tulburări de ritm cardiac

2.8.0.3. *Sindromul primar al apneei de somn* (Undines Fluch-Syndrom)
Afecţiuni etiologice: leziuni ale regiunii pontomedulare (tumoră, inflamaţie)
Fiziopatologie: tulburări centrale de reglare a respiraţiei cu răspuns limitat al centrului respirator la scăderea CO_2
Tablou clinic: în timpul fazei de trezire perioade de apnee, cianoză şi somnolenţă
Diagnostic suplimentar: poligrafia somnului; acidoză respiratorie cu faze de hiperventilaţie şi respiraţie Cheyne-Stokes, diminuarea reflexelor velo-palatine
Diagnostic diferenţial: sindromul obstructiv al apneei în somn
Terapie: stimulator diafragmatic

2.8.0.4. *Hipersomnia periodică (sindromul Kleine-Levin)*
Etiologie: necunoscută
Factori predispozanţi: afectează în special bărbaţii la adolescenţă şi în tinereţe
Tablou clinic

- **hipersomnie**: episoade ce apar de mai multe ori pe an, cu durată de zile până la săptămâni cu somn diurn şi/sau nocturn prelungit sau hipersomnii diurne
- **polifagie** în fazele vigile
- **tulburări de comportament**: izolare socială, negativism, lentoare

Diagnostic diferenţial: până acum prost delimitat faţă de afecţiunile psihiatrice atipice
Prognostic: sistare adesea spontană la vârsta adultă

2.9. Boli degenerative

2.9.1. Boli degenerative cu sindrom principal demenţă

K. Schmidtke (versiune medicală de C.D. Popescu)

2.9.1.1. *Generalităţi*

Tablou clinic

- **tipuri importante de sindrom demenţial:**
  - demenţă corticală: tulburări de memorie şi alte tulburări organice ca afazie, apraxie, tulburări de gândire şi raţionament
  - demenţă subcorticală: în prim-plan bradipsihie, tulburări de concentrare, deficit cognitiv difuz
  - demenţă frontală: limbaj sărac, bradipsihie, modificări de personalitate
- **posibile simptome neurologice**: simptomatologie akinetică-rigidă, tulburări ale mersului, semne de lezare ale motoneuronului central şi periferic, pareze ale privirii, crize epileptice, mioclonii, comportament primitiv, incontinenţă, retenţie urinară, hipersensibilitate la neuroleptice
- **posibile simptome psihiatrice**: depresie, psihoze schizofrene, agnozii/halucinaţii, stări confuze, simptomatologie demenţială/delirantă, sindrom de lob frontal, modificarea personalităţii, lipsa iniţiativei, simptomatologie obsesivă, iritabilitate
- **simptome cognitive**: vezi la bolile individuale şi în capitolul → Demenţă, p. 15

Diagnostic suplimentar

- **investigaţii minime**: date de anamneză ale bolnavului preluate de la anturaj şi de la familie, date despre medicamentele utilizate (substanţe digestive cu conţinut de bismut, preparate cu brom, produse farmaceutice cu efect depresiv [de ex. Reserpin, p-blocanţi], hipnotice, psihofarmaceutice, preparate de vitamina D, preparate de seleniu, droguri), examinare neurologică, generală şi psihiatrică, examinare neurofiziologică, CT, EEG, laborator de rutină plus PCR, T4, TSH, serologie lues, vitamina B12/acid folic, calciu, fosfat
- **examinări suplimentare**: LCR, IRM, SPECT, diagnostic electrofiziologic (în cazul deficitelor motorii), consult ambulator, de la caz la caz examinări speciale de laborator (hormoni, imunologie, metale grele, tulburări de metabolism ş.a.m.d.)

Diagnostic diferenţial

- leziuni vasculare (→ p. 47)
- hidrocefalie de presiune normală (→ p. 204)
- vasculită cerebrală → p. 67 la LES (→ p. 73), sindrom Sneddon, angeită izolată a SNC
- AVC (→ p. 36), tumori (→ p. 124)(ş.a. leziuni diencefalice, frontale)
- tulburări privind hormonii, vitaminele şi electroliţii (cu precădere hipotireoză, pelagra)
- intoxicaţii cronice (metale, otrăvuri, medicamente, alcool)
- pseudodemenţa din diferite boli psihiatrice
- cauze rare infecţioase, de ex. lues (→ p. 100), SIDA (→ p. 85), leucoencefalopatie (LMP) (→ p. 87), boala Whipple (→ p. 101)
- rare cauze neinfecţioase, de ex. encefalită limbică (→ p. 120) (paraneoplazică), sarcoidoză (→ p. 110), encefalopatii mitocondriale, boli de metabolism cu transmitere genetică şi cu manifestări tardive [131]
- demenţă ca stare de deficit, de ex. după hipoxie cerebrală, meningită, encefalită, traumatisme, edem cerebral, iradiere, encefalopatie Wernicke (→ p. 221), scleroză multiplă, alcoolism, psihoze

2.9.1.2. *Boala Alzheimer (Demenţa de tip Alzheimer, DTA)*

Factori predispozanţi

- **prevalenţă** în creştere o dată cu vârsta, 1-4% dintre cei de 65-70 de ani, apoi se dublează la fiecare 5 ani
- F>M(cca 2:1)
- **risc mărit**: cazuri DTA la rude de gradul I (vezi mai jos)
- **factori de risc:**
  - în cazul existenţei unui ApoE4 allele – risc de îmbolnăvire de cca trei ori mai mare (la 25-40%); ApoE este o proteină de transport pentru lipide, care se formează şi în SNC; gena se află pe cromozomul 19; pe lângă tipul principal ApoE 3 există variantele 2 şi 4, care apar cu unul sau două gene allele la fiecare cca 20% din populaţie [454]
  - în caz de DTA familiar debut mai timpuriu al bolii la purtătorii ApoE4
- **descreşterea riscului** la cca jumătate în cazul administrării îndelungate de medicamente anti-

inflamatorii [514], posibile reduceri de risc la femei prin substituţie de estrogeni (postmenopauzal) [65, 308]

- constatatrea încă neclară a riscului mărit prin traumatisme precoce craniene, câmpuri electromagnetice, nivel redus de cultură

Genetică [454]

- cca o treime dintre toţi pacienţii cu DTA au o rudă de gradul unu cu DTA
- o pătrime până la o jumătate dintre rudele de gradul unu ale pacienţilor au ele însele DTA
- puţine cazuri de DTA provin din familii cu transmisie dominant autosomală; sunt mutaţii ale genei β-amiloid-precursor-protein (β-APP) pe cromozomul 21, ale genei presenilin 2 de pe cromozomul 1 sau (mai frecvent) mutaţii ale genei presenilin 1 pe cromozomul 14; la aceste familii boala are o evoluţie atipică şi debut precoce, crize epileptice şi mioclonii; diagnostic diferenţial: boală Creutzfeldt-Jakobs (→ p. 108)
- majoritatea cazurilor familiare se bazează pe existenţa de 1 sau 2 ApoE4 gene allele; ele nu par a se deosebi în ce priveşte clinica şi evoluţia faţă de DTA sporadică

Anatomo-patologie

- **sedimentarea proteinei Beta-A4** în plăcile amiloide corticale, precum şi amiloidul perivascular; se identifică mici agregate ale β-amyloid-precursor-proteinei disociate nefiziologic dintr-o proteină cu membrană care se adaptează oriunde (ubiquitar), cu funcţie necunoscută
- **agregarea** proteinei-tau (patologică) hiperfosforilată microtubulilor asociate unei legături intraneuronale de neurofilamente (*tangels* sau *paired helical filaments*, "degenerare neurofibrilară")
  - ➢ ATENŢIE: neurofilamentele sunt necesare pentru diagnosticarea DTA, dar apar şi la o serie de alte îmbolnăviri ale SNC
- **degenerarea neuritică a axonilor,** în parte difuz în cortex (neuropil threads), în parte în domeniul unei subgrupe de plăci (plăci nevritice); o modificare importantă a demenţei este "sărăcirea" sinapselor
  - ➢ ATENŢIE: plăcile amiloide "difuze" cu degenerare nevritică sunt frecvente şi la persoane fără demenţă
- **pierderi de celule nervoase,** în special neuroni mari piramidali; în evoluţia ulterioară apare o atrofie cerebrală globală mai accentuată temporal/mediobasal şi hipocampal pierderi colinergice corticale prin degenerare neuronală în nucleul bazal Meynert
- posibil rol al proceselor imunologice [13]

Tablou clinic

- **simptome precoce**: perturbarea memoriei, tulburări de orientare spaţială, activitate şi competenţă redusă la activităţile zilnice; la unii bolnavi apare simptomatologie depresivă; rar, tulburări cognitive circumscrise organice (de ex. afazie, acalculie, apraxie) (→ p. 15)
- **în evoluţie:**
  - ➢ demenţă corticală cu simptom principal amnezia
  - ➢ tulburări de prelucrare vizual-spaţială (cu precădere calcule, citirea ceasului, desenare), tulburări de denumire (mai cu seamă a obiectelor statice)
  - ➢ mai târziu nelinişte, simptomatologie psihotică, tulburări ale ritmului somn/veghe, depresie, periomanie (dorinţă de plecare), nerecunoaşterea locurilor şi persoanelor
- păstrarea îndelungată a iniţiativei, vigilenţei ritmului psihomotor, precum şi a personalităţii
- **simptome tardive**: diminuarea tuturor funcţiilor cerebrale, mutism, incontinenţă; fără afectare motorie şi senzitivă importantă
- **facultativ** (dacă la început diagnosticul DTA a fost discutabil !): tulburări de mers, rigiditate, semne ale căilor piramidale, crize epileptice, mioclonii

Observarea evoluţiei: de ex. cu Mini-Metal (p. 433) sau *Alzheimer Disease State Assessment Scale* (ADAS)

Diagnostic suplimentar

- **supravegherea precoce** pentru observarea comportării, examen de LCR pentru excluderea unei boli cronice inflamatorii, alte investigaţii paraclinice
- **EEG**: modificare generală
- **CT/IRM**: neconcludent sau atrofie distală (în special temporo-mediobasal)
- **SPECT/PET**: hipoperfuziune/hipometabolism temporoparietal

Diagnostic: profil tipic neurofiziologic, cu precădere confirmarea tulburărilor disproporţionale ale memoriei noi, excluderea altor cauze ale unei demenţe, imagistică, observarea comportamentului

Diagnostic diferenţial

- **encefalopatie vasculară [837]**(→ p. 47)

	Boala Alzheimer	Encefalopatie vasculară
Simptome de acompaniament	de regulă generale/neurologice neconcludente	hipertensiune; frecvent simptome neurologice ca vertij, tulburări de mers, AIT; mai tîrziu: incontinenţă, simptome pseudobulbare, semne de căi piramidale
Evoluţie	continuă ; în anumite condiţii rapidă	dezvoltarea discontinuă este tipică, dar nu obligatorie; fluctuaţii, confuzie nocturnă
Prognostic	în final totdeauna demenţă gravă, evoluţie letală	dezvoltarea unei demenţe grave numai la o parte din cazuri
Tipul demenţei	demenţă corticală	demenţă subcorticală
Simptome principale	în prim-plan tulburări ale memoriei recente şi dificultăţi cognitive (denumire, calcul, citirea ceasului, orientare spaţială)	apatie, reducerea vigilenţei, lipsă de activitate, lentoare, epuizare; reducerea difuză a capacităţilor intelectuale
Puţin afectate	acţiunea, veghea, tempoul psihomotor, personalitatea	capacitate pasivă de memorare, vorbire
Simptome psihiatrice	depresii parţiale ca manifestări precoce, parţial reactive, în anumite situaţii nelinişte, dorinţă de plecare, mai târziu în anumite condiţii agnozii, agresivitate	labilitatea afectivităţii şi dispoziţiei, iritabilitate, teamă, rigiditate, depresie

- **boala Pick/Demenţă de tip frontal:**

	Boala Alzheimer	Boala Pick şi demenţă de tip cerebral frontal (DFT)
Dispoziţie	anamneză familială pozitivă la cca 30% F > M (cca 2:1)	rata dominantă de transmitere la 20-50%, vârful de vârstă cca 54 de ani, cca M = F, fără markeri biologici cunoscuţi
Simptome principale	amnezie, tulburări vizualo-spaţiale, tulburări de denumire	psihosindrom frontal, sărăcirea limbajului, lipsă de iniţiativă
Simptome psihiatrice	personalitate cu diminuarea iniţiativei, parţial depresie, nelinişte	modificări timpurii de personalitate cu indiferenţă, anosognosie, înlăturare de obstacole (nu este obligatoriu)
Simptome neurologice	rigiditate, mioclonii, crize epileptice posibile	spastică, reflexe primitive, parkinsonizare posibilă
CT, SPECT, PET	atrofie temporo-parietală, hipoperfuziune, hipometabolism	atrofie frontală, hipoperfuziune, hipometabolism
Simptome psihiatrice	depresii parţiale ca manifestaţii precoce, parţial reactive, în anumite condiţii nelinişte, dorinţă de plecare, mai tîrziu în anumite condiţii nerecunoaştere, agresivitate	normal, chiar în stadii mai târzii

- **pseudodemenţă cu depresie:**

	Boala Alzheimer	Pseudodemenţă cu depresie
Evoluţie	simptomatologie de demenţă progresivă, bine conturată	simptomatologie de demenţă relativ acută, grad de dificultate important în anumite situaţii, manifestări fluctuante
Simptome depresive	depresia poate fi primară sau secundară	depresie la început trecătoare: eventual "demascare", tulburări de somn, necesitate de meditaţie, tentative de suicid, teamă
Efect terapeutic	nici o ameliorare vizibilă sub terapie	îmbunătăţire vizibilă sub timoleptice, privare de somn
Comportament	tendinţă spre disimulare, în general prestaţii bune la testare	tendinţă spre agravare, descurajare şi tânguială, răspuns de genul "eu nu ştiu"

Simptome principale	în prim-plan deficit al memoriei recente	în prim-plan diminuarea inițiativei, renunțare subiectivă, lentoare psihomotorie
Alte simptome	capacitate prezumtivă de a greși (rătăcire, dezorientare, manevrare greșită a aparatelor); tulburări cognitive (dispraxie, tulburări vizualo-spațiale, disfazie, discalculie, tulburarea gândirii abstracte)	diminuarea globală a capacitatea intelectuale, orientare frecvent menținută, capacitatea de a greși puțin evidențiată

Evoluție: durata de supraviețuire în medie 10 (3-20) de ani

Terapie

- **moderatori de colinesterază** (aricept, exelon): îmbunătățire posibilă a simptomatologiei (efecte reduse până la moderate față de placebo referitor la cunoaștere și competență diurne; întârzierea necesității de îngrijire); costuri de tratament relativ ridicate
  - ➢ efecte secundare: sub tacrin (Cognex®) în 50% hepatotoxicitate, sub donezepil (Aricept®) numai efecte secundare colinergice, cu precădere gastrointestinale
- **Ginkgo Biloba**: nici un fel de efecte convingătoare
- **Selegelin, α-Tocoferol**: induce o evoluție mai lentă [710]
- terapia depresiei și simptomelor psihotice cu moderatori de recaptare a serotoninei, respectiv neuroleptice
- tratament adjuvant prin nivel de trai stabil, fără stres, susținere de către rude prin sfaturi, întruniri, vizite la domiciliu

2.9.1.3. *Demență de tip frontal (DTF/Boala Pick)*

Definiție: [803]

- **boală degenerativă** a cortexului frontal și/sau temporal, mai rar parietal, cuprinde exact 10% dintre toate demențele și până la 20% din cele cu manifestare precoce
- "incluziunile Pick" și neuronii balonizați sunt de însemnătate facultativă sau numai nosologic probabilă; o separare pronunțată a "bolii Pick" de DTF nu este posibilă [206]
- **delimitare imprecisă** față de atrofia lobară cerebrală și glioza subcorticală progresivă

Epidemiologie

- fără deosebire de certitudine între sexe
- vârful de vârstă 50-60 de ani; cazuri precoce (25-40 de ani) și cazuri tardive(>70 de ani) apar uneori

Genetică: un număr mare de cazuri sporadice, totuși 20-50% cu transmitere dominantă

Boli asociate: demență (complex SLA demență cca 1-2% dintre cazurile SLA) este aproape totdeauna de tip frontal

Patologie

- **macroscopic**: atrofii alternativ manifestate, adesea asimetrice ale scoarței, de tip frontal, temporal sau mixt
  - ➢ participare parietală facultativă (foarte rar dominantă)
  - ➢ lobul insulei este afectat întotdeauna
  - ➢ implicare facultativă a ariei primare motorii și a ganglionilor bazali (în special caudatul, substanța neagră), precum și atrofia substanței albe
- **histologie:**
  - ➢ pierderi de celule nervoase cu precădere în straturile I-III
  - ➢ gliază, cu precădere a fibrelor U, rareori a substanței albe subcorticale
  - ➢ facultativ "incluziuni Pick" argirofile citoplasmatice și neuroni balonați cu cromatoliză

Tablou clinic

- **sindrom frontal**, diferite forme pure și mixte (cu excepția evoluțiilor primar-temporale și parietale)
  - ➢ tipul convexității; lipsă inițiative până la apatie (parțial "pseudodepresie"), limbaj sărac până la mutism, ecolalie/palalie, deficite ale fluenței gândirii, tulburări de concentrare și gândire
  - ➢ tip bazal: modificarea caracterului cu dezinhibiții, agitație, hiperoralitate, igienă deficitară, labilitate emoțională (de ex. euforie, disforie, frică, indiferență), acțiuni constrânse, mișcări stereotipe

- **sindrom neurologic**: pot apărea incontinenţă, simptome parkinsoniene, leziuni de căi piramidale până la pareze [725] şi simptome SLA, dar fără simptome coreice
- la tipul temporal imagine de "demenţă semantică" cu tulburări progresive de denumire şi perturbarea recunoaşterii de obiecte şi fiinţe

Examinare

- **sindrom neuropsihologic**: confirmarea disfuncţiilor frontale, dar şi temporale şi parietale, limbaj sărac

Diagnostic suplimentar

- **IRM**: frecvent (nu totdeauna) atrofie accentuată frontal până la temporal, adesea asimetrică, frecvent dispariţia frontală a substanţei albe, n. caudat parţial atins, girusul precentral adesea intact, girusul postcentral, aria Wernicke: lobul occipital aproape totdeauna intact, facultativ leucoaraioză (hiperintensitate a substanţei albe)
- **EEG**: mult timp neconcludent (între altele fără modificări generale)
- **SPECT/PET**: pentru atrofie prin reducere disproporţională a perfuziei şi instalarea unui hipometabolism frontotemporal

Diagnosticare: clinic, neuropsihologic, imagistică, de la caz la caz SPECT, PET

Diagnostic diferenţial

- **boala Alzheimer** (→ p. 152); aproape totdeauna tulburări precoce ale gândirii, mai târziu dificultate în găsirea cuvintelor, tulburări vizualo-spaţiale, diminuarea iniţiativei (vezi acolo, tabel)
- **degenerare corticobasală** (→ p. 173): diferenţiere în primul rând cu ajutorul fenomenelor motorii caracteristice DCB
- **atrofie lobară temporală stângă:** afazie fluentă sau mixtă, participarea girusului temporal superior, fără demenţă, dar de la caz la caz trecere în DTF
- **altele**: paralizie progresivă (LCR inflamator), psihoze, stadiu precoce de coree Huntington (→ p. 174) sau boală Creutzfeldt-Jakob (→ p. 108)

Terapie necunoscută, de la caz la caz psihofarmacoterapie simptomatică

2.9.1.4. *Atrofii cerebrale lobare (degenerare corticală focală progresivă)*

Generalităţi: etiopatogeneză neunitară, nosologie neclară [111], afectare lobară superioară cu demenţă de tip cerebral frontal, într-un număr redus de cazuri apariţie familială

Patologie

- degenerare progresivă a unui lob, fragment de lob sau numai a unei arii mai mari din creier, cu atrofie macroscopică, unilaterală, bilaterală sau asimetrică
- deficite nespecifice ale celulelor nervoase (în special straturile superioare şi celule piramidale mari)
- gliază reactivă şi vacuolizarea scoarţei
- participarea posibilă a ganglionilor bazali
- la unele cazuri se întâlnesc modificări focale de tip Alzheimer sau Pick sau gliază subcorticală

Tablou clinic

- **general**: diferite tulburări corticale circumscrise fără demenţă, parţial pe termen lung numai simptomatologie focală, parţial dezvoltarea de simptome de focar suplimentare şi demenţă, parţial demascarea unei boli cerebrale degenerative generalizate (vezi la diagnostic diferenţial)
- **forma cea mai frecventă:** atrofie lobară temporală stângă cu afazie progresivă de diferite tipuri (adesea de conducţie: tulburare semantic-lexicală), parţial atrofie temporală dreaptă sau frontală stângă de acompaniere [760]
- **mult mai rar**
  - ➢ atrofie temporală dreaptă cu disprozodie progresivă, amuzie sau prosopagnozie
  - ➢ atrofie accentuată parietală cu tulburări de prelucrare vizualo-spaţiale şi/sau apraxie, agrafie
  - ➢ atrofie accentuată occipitală cu agnozie vizuală, dislexie, sindrom Balint (dismetrie oculară, simultanagnozie, ataxie optică, tulburări de atenţie pentru planurile periferice ale câmpului vizual)
  - ➢ atrofia corticală premotorie a scoarţei cu hemipareze [725]
  - ➢ atrofia lobară temporală medio-bazală cu amnezie progresivă nu este descrisă

Diagnostic diferențial

- **boli cerebrale focale nedegenerative**, de ex. encefalită Rasmussen (→ p. 112)
- **degenerare corticobasală** (→ p. 173): acolo predomină deficitele motorii
- **accentuare inițială focală a unei boli degenerative:** boala Alzheimer (→ p. 152), boala Creutzfeldt-Jakob (→ p. 108)

Diagnostic: imagistică, neuropsihologie, diagnostic de excludere
Terapie: necunoscută

2.9.1.5. *Boala corpusculilor Lewy*

Definiție: demență în prezența numeroșilor corpusculi Lewy ai neocortexului
Boli asociate

- **boala Parkinson** și boala corpusculilor Lewy se definesc ca reprezentanții unui spectru de boli
- **boala Alzheimer**: prezența caracteristicilor histologice (plăcile), dar probabil nu există nici o înrudire nosologică

Patologie

- numeroși corpusculi Lewy neocorticali și limbici
- degenerare nevritică în ariile 2 și 3 ale hipocampului
- frecvent numeroase plăci senile în cortex, dar totuși fără plăci nevritice, fascicule de filamente sau pierderi de celule nervoase

➢ ATENȚIE: puțini corpusculi Lewy corticali se găsesc aproape întotdeauna la B. Parkinson (lobul insulei, girusul cingular și parahipocampic), plăcile senile difuze sunt frecvente și la vârste normale

Tablou clinic

- **simptome importante**: combinație de demență corticală cu simptomatologie parkinsoniană cu răspuns la L-Dopa; manifestare relativ variabilă și succesiune a simptomelor somatice și psihice; frecvent numai bradikinezie, tremor de repaus puțin manifest; parțial simptomatologie psihotică, de ex. confuzie fluctuantă, paranoia, halucinații vizuale (spontane sau la doze mici de L-Dopa)
- **cazuri precoce**: simptomatologie predominent parkinsoniană, plăcile senile lipsesc însă aici
- **cazuri individuale**: se prezintă ca paralizie spinală spastică (→ p. 165), sindrom Meige(→ p. 181), scleroză laterală amiotrofică (→ p. 162)

Diagnostic: importanța criteriilor clinice este încă neclară, după Mega *et. al.* [520] sunt semnificative: rigiditatea, fenomenul de roată dințată, bradikinezia, hipersensibilitatea la neuroleptice, halucinațiile (cu precădere vizuale), fluctuațiile spontane ale stării psihice și stării de veghe

Diagnostic diferențial [252,463]

- **boala Parkinson** (→ p. 165) cu demență pe baza altor patologii (în parte degenerare a sistemelor de proiecție subcorticală, dopaminergică, noradrenergică și colinergică, parțial b. Alzheimer de însoțire; în mare parte cauze încă necunoscute), demența singulară precoce sau tulburarea memoriei pledează împotrivă, tremorul de repaus pentru b. Parkinson
- **boala Alzheimer** (→ p. 152): simptome de b. Parkinson absente sau puține; evoluție rapidă și vârsta scăzută pledează pentru boala corpusculilor Lewy, atrofia cerebrală pentru b. Alzheimer; numai în cazul bolii cu corpusculi Lewy prin PET coexistă și hipometabolismul occipital
- **paralizie progresivă supranucleară** (sindrom Steele-Richardson-Olszevvski) (→ p. 170): tip de demență subcorticală, pareza privirii, reacție redusă la L-Dopa
- **degenerare corticobasală** (→ p. 173): deficite asimetrice, accentuate motor și senzorial, mioclonii, reacție slabă la L-Dopa, prezentare în mod excepțional cu deficit cognitiv, în evoluție demență subcorticală moderată
- **boala Pick** (→ p. 155) cu simptome parkinsoniene: tip frontal de demență, adesea atrofie accentuată focal

Terapie: L-Dopa pentru sindromul parkinsonian de însoțire; ATENȚIE: suprasensibilitate (simptomatologie psihotică); clozapin pentru simptomatologie psihotică; tentativă cu tacrin sau donezepil (→ sub b. Alzheimer p. 152) contra deficitelor cognitive
Degenerare corticobasală → p. 173

2.9.2. *Boli degenerative cu sindrom principal epilepsia*
B. Landwehrmeyer

2.9.2.1. *Epilepsia mioclonică progresivă [55]*
Generalităţi: grupă de boli mai rare, condiţionate genetic prin triada: crize mioclonice, crize tonico-clonice şi pierdere neurologică progresivă a funcţiilor; Unverricht-Lundborg, MERF (→ p. 210), b. Lafora, lipofuscinoza ceroidă neuronală, sialidoze; foarte rar: atrofie dentatorubropalidoluysiană (ADRPL), distrofie neuroaxonală
Diagnostic diferenţial

- **sindrom epileptic cu crize mioclonice**: epilepsie mioclonică juvenilă, sindrom Lennox-Gastaut
- **ataxie mioclonică progresivă:** degenerare spinocerebeloasă (sindrom Ramsay-Hunt precoce) (→ p. 160), celiachie [63] boala Whipple (→ p. 101)
- **encefalopatii progresive cu crize convulsive**: boala Huntington juvenilă (→ p. 174), boala Alzheimer (→ p. 152), hiperglicinemie, boala Niemann-Pick tip C (→ p. 215), gangliozidoza-GM_2 (→ p. 212), boala Gaucher tip III (→ p. 213)

2.9.2.2. *Epilepsia mioclonică, tip Unverricht-Lundborg* [287,405,443]
Epidemiologie: foarte rar apare în toată lumea
Genetică: transmisie autosomal recesivă; *Dodecamer repeat-Expansion* în Cystatin B Gen pe cromozom 21q22 [428]
Patologie: depopulări neuronale şi gliază, accentuată în cerebel, talamusul medial şi măduva spinării, fără corpusculi incluşi
Tablou clinic

- debut în jurul vârstei de 10 ani (6-16 ani) cu mioclonii sau crize tonico-clonice (miocloniile au aspect de gravitate şi sunt stimulate senzitiv)
- ataxie şi demenţă moderat prezentă demenţa poate lipsi sau poate apărea mai târziu

Diagnostic suplimentar

- **EEG**: în evoluţie creşterea activităţii β, complexe vârf-undă
- **potenţiale evocate**: creşterea amplitudinii P22 până la 40μV, N30 până la 75μV
- **biopsia tegumentară**: examinarea glandelor sudoripare (confirmarea corpusculilor legaţi de membrană)
- **confirmarea mutaţiei**: PCR-Assay din leucocitele sângelui

Diagnostic: tablou clinic şi biopsie pozitivă a pielii sau test genetic pozitiv
Terapie

- **terapie neuroprotectivă cu antioxidanţi**: N-acetylcystein 4-6 g/zi, după unele comunicări determină îmbunătăţiri clinice [336]
- **terapie anticonvulsivantă cu valproat**; ATENŢIE: fenitoinul este contraindicat (uneori determină agravarea dramatică a ataxiei)

Prognostic: foarte variabil, timp de supravieţuire după diagnosticare de câţiva ani până la decenii; în evoluţie dizartrie severă, imobilizare la pat

2.9.2.3. *Epilepsia miclonică, tip Lafora [109,426]*
Genetică: transmis autosomal recesiv, cromozom 6q24
Patologie: incluziuni intraneuronale basofile citoplasmatice din poliglucosan (corpusculi Lafora), frecvenţi în nucleul dinţat, trunchiul cerebral, talamus, precum şi în muşchii cardiac şi ai scheletului, ficat, glandele sebacee ale pielii
Tablou clinic

- debut în jurul vârstei de 14 ani (10-18 ani) cu mioclonii, crize tonico-clonice şi deteriorare cognitivă progresivă; miocloniile pot fi discrete, în prim-plan putând sta agravarea cognitivă, crize focale de scizură calcarină la 50%
- **simptome tardive**: rigiditate, areflexie, semne ale căilor piramidale

Diagnostic suplimentar

- **potenţiale somatosenzitive**: potenţiale gigant (la 1/3 dintre pacienţi)
- **biopsia pielii**: confirmarea corpusculilor Lafora în glandele sebacee [109]

Diagnosticare clinică şi confirmarea corpusculilor Lafora în biopsia pielii
Terapie anticonvulsivantă: valproat
Prognostic: nefavorabil: evoluţie 2-10 ani, deces în jurul vârstei de 20 de ani

Sindrom MERRF → p. 210

2.9.3. Boli degenerative cu sindrom principal ataxia

B. Landwehrmeyer (versiune medicală de C.D. Popescu și Nicoleta Constantin)

2.9.3.1. *Generalități* [168, 237, 286, 395]

- grupe clinic eterogene de circa 50 de sindroame diferite, adesea condiționate genetic
- **clasificare** în două grupe mari: heredoataxie (cu defect cunoscut/necunoscut) și ataxie idiopatică

Patologie, model principal

- **atrofie corticală cerebeloasă (ACC)**
- **atrofie olivopontocerebelară (AOPC);** degenerare a punții, pedunculilor cerebeloși mijlocii, cerebelului (cortex și nuclei), nucleilor din trunchiul cerebral (cu precădere olivele și nucleul arcuat), eventual putamen, substanța neagră
- **atrofie spinocerebeloasă (ASC)**

Clasificarea ataxiilor

- **autosomal recesiv (debut în decada 1 și 2)**
  - ➢ boala Friedreich (→ p. 159)
  - ➢ ataxie prin lipsa vitaminei E [593]
  - ➢ ataxie cerebeloasă cu debut precoce (ACDP) cu reflexe idiomusculare păstrate
  - ➢ ACDP cu alte semne caracteristice: cu hipogonadism, cu surditate, cu surditate și retardare, cu atrofie optică și retardare (și eventual surditate/spasticitate) = sindrom Behr, cu retinită pigmentară (și eventual surditate/retardare) cu cataractă și retardare (= sindrom Marinescu-Sjogren)
  - ➢ atrofie cerebrală (AC) cu tulburări ale metabolismului lipidelor (abetalipoproteinemie [→ p. 247], boala Refsum)
  - ➢ AC prin acumulare de lipide (gangliozidoza-GM_2 → p. 212, sialidoză, adrenoleucodistrofie → p. 214, leucodistrofie metacromatică) → p. 213
  - ➢ AC cu afectarea metabolismului aminocacizilor (boala Hartnup (→ p. 224), boala siropului de arțar)
  - ➢ AC cu hiperamonemie
  - ➢ AC cu defect de reparație-DANN (sindrom Louis-Bar (→ p. 161) ataxia teleangiectatica), sindrom Cockayne
- **x-cromozomial recesiv (debut în decada 1 și 2)**
- **autosomal dominant (ACAD, corespunde boala Nonne-Marie-Menzel):** → p. 160
- **ataxii netransmise**
  - ➢ ataxie cerebeloasă idiopatică cu simptomatologie pur cerebeloasă (ACIC (→ p. 161); Marie-Foix-Alajouanine)
  - ➢ AC în cadrul unei atrofii multisistemice (→ p. 172) cu simptome auxiliare extrapiramidale și vegetative
  - ➢ ataxie simptomatică: vezi mai jos diagnostic diferențial

Diagnostic diferențial: ataxia simptomatică cerebeloasă în caz de abuz de alcool, intoxicații (fenitoin, metale grele, litiu), hipotiroidie, hipovitaminoză E și B12, boli inflamatorii (encefalite cerebeloase, boli demielizante)/paraneoplazice (→ p. 122)/cerebrovasculare

2.9.3.2. *Boala Friedreich [282]*

Epidemiologie prevalență: 0,4-4,7/100000 locuitori

Genetică: transmitere autosomal-recesiv, boala tripletelor repetate (GAA) în primul intron al genei frataxin pe cromozom 9q13 [103]

Patologie

- **atrofii cordonale:** căi spinocerebeloase, cordoane dorsale, eventual căi piramidale
- **atrofii ale nucleului dințat**

Fiziopatologie: pierderea funcției unei proteine nucleare cu codificare mitocondrială

Tablou clinic

- **imagine tipică:** debut în jurul vârstei de 12 ani (înainte de 25 de ani) cu ataxie progresivă, cu reflexe absente ale membrelor inferioare, tulburarea sensibilității dependentă de cordoanele posterioare și dezvoltarea unei dizartrii

- **simptome cardiace**: tulburări de excitabilitate, cardiomiopatie obstructivă la 70-80%
- **simptome facultative**: picior scobit, cifoscolioză (eventual ca prim simptom), semne ale căilor piramidale, atrofie şi deficit muscular accentuat distal, atrofie optică, tulburări oculomotorii (impulsuri de fixaţie, supresiune redusă de fixaţie a reflexului vestibuloocular), psihosindrom cerebroorganic, hipoacuzie şi vertij, diabet zaharat (10-20%)

Diagnostic suplimentar

- **electrononeurografie**: reducerea sau absenţa potenţialelor senzitive ale nervilor
- **potenţiale evocate somatosenzitive**: conducere periferică şi (mai rar) centrală întârziată
- **stimulare magnetică transcraniană (SMT)**: timp de conducere central motor prelungit
- **electronistagmogramă**: contraimpulsuri
- **EKG**: tulburări de supraconducere
- **IRM**: atrofia măduvei cervicale
- **laborator**: confirmarea mutaţiei genetice (triplet repeat)

Diagnostic

- **suspiciune clinică** ataxie progresivă, reflexe osteotendinoase absente la membrele inferioare, dizartrie după 5 ani de la debutul bolii; debut înainte de vârsta de 25 de ani
- **şi confirmare de mutaţie**

Diagnostic diferenţial: ataxie determinată de lipsa vitaminei E, neuropatie ereditară senzitivă motorie (NESM) tip I şi III, altele vezi mai jos la "Clasificare"

Terapie

- **neuroprotectivă:** comunicări singulare despre tratamente cu antioxidanţi (N-acetylcystein, seleniu şi vitamina E [306])
- **simptomatică:**
  - gimnastică medicală
  - ataxie: fără terapie cu succes confirmat; eventual încercări cu amantadin-HCl (PK-Merz®) 100 mg/zi iniţial, maxim 300 mg/zi [612]
  - cardiomiopatie obstructivă: verapamil (Isoptin®) 3 x 80 mg/zi

Evoluţie: imobilizare în scaun cu rotile după circa 15 ani, deces după 35 de ani (în medie) de la debutul simptomelor

2.9.3.3. *Ataxie cerebeloasă autosomal dominantă (ACAD) ("Boală-Nonne-Marie-Menzel") [284]*

Generalităţi: grupe eterogene genetice şi clinice; tipurile reprezintă simptome definite clinic, care ne conduc la boli distincte, definite genetic; debut al simptomelor la 30-50 de ani, numai în 10% înainte de 25 de ani

Epidemiologie: prevalenţă 1:100000

Patologie

- **tip I, II şi IV**: imagine specifică AOPC sau unei atrofii spinocerebrale (ASC), în plus degenerarea corpilor striaţi, substanţei negre, cortexului
- **tip III**: atrofie pură a cerebelului şi a olivelor inferioare

Tipuri şi tablou clinic

- **ACAD I**: ataxie cerebeloasă (AC) cu atrofie optică, oftalmoplegie, demenţă, simptome ale ganglionilor bazali, amiotrofie
  - atrofie spinocerebeloasă 1 (ASC 1): cromozom 6, triplet repeat; ataxie cu oftalmoplegie, semne piramidale şi extrapiramidale [586]
  - atrofie spinocerebeloasă 2 (ASC 2): cromozom 12; ataxie cu încetinire sacadată şi semne piramidale şi extrapiramidale reduse [238]
  - boala Machado-Joseph (ASC 3); cromozom 14, triplet reapet; ataxie cu oftalmoplegie, semne piramidale, extrapiramidale şi amiotrofie [797]
  - atrofie spinocerebeloasă 4 (ASC 4): cromozom 16, ataxie cu mişcări normale ale ochilor, polineuropatie axonală senzitivă şi semne piramidale [196]
  - atrofie spinocerebeloasă 5 (ASC 5) = ACAD III (vezi mai jos)
  - atrofie spinocerebeloasă 6 (ASC 6); cromozom 19, CAG-triplet reapet în gena pentru subunitatea α_{1A} - otiA-canal de calciu; alelic cu gena pentru ataxie episodică tip 2 [247,780,896]

- atrofie spinocerebeloasă 7 (ASC 7) = ACAD II (vezi mai jos): cromozom 3, triplet reapet
- atrofie dentorubropalidoluysianica (ADRPL); cromozom 12, triplet reapet; ataxie, coreoatetoză, distonie, mioclonii, crize de spasm, demenţă [550]

- **ACAD II** (cromozom 3, triplet reapet): CA cu degenerare pigmentară a retinei, oftalmoplegie, simptomatologie extrapiramidală (= ASC 7)
- **ACAD III**: AC cu simptomatologie pur cerebeloasă: atrofie spinocerebeloasă 5 (ASC 5) cu ataxie şi dizartrie (= SCA 5)
- **ACAD IV**: AC cu mioclonii şi surditate

Diagnostic suplimentar

- **electrofiziologie**: participarea căilor spinale lungi (PES, SMT); ENG, ERG
- **IRM**: confirmarea unui AOPC/ASC; leziuni suplimentare (ganglioni bazali, creierul mijlociu)
- **laborator**: confirmarea mutaţiilor corespunzătoare prin analiza-ADN
  - material: 2 eprubete EDTA cu câte 5 ml sânge

Diagnostic: tablou clinic, anamneză familiară pozitivă, confirmarea unei mutaţii corespunzătoare
Terapie: simptomatică (vezi B. Friedreich); simptome hipokinetice-hipertone: încercare cu L-DOPA
Evoluţie: cronic progresivă, adesea pierderea autonomiei de mers

2.9.3.4. *Ataxii idiopatice cerebeloase (AIC) [283,398]*

Generalităţi: grupe eterogene, parţial ACAD apărut sporadic; clasificare clinică în 2 grupe:

- **simptome pur cerebeloase**: cca 30% = Marie-Foix-Alajouanine, atrofie cerebeloasă tardivă cu predominanţă corticală, neuropatologic se evidenţiază atrofie cerebeloasă corticală
- **cu simptome extracerebrale**: cca 70%, neuropatologic asemănătoare cu AOPC, la mulţi pacienţi se întâlnesc forme cerebeloase grave ale unei probabile atrofii multisistemice (AMS)

Epidemiologie: de 3-4 ori mai frecventă decât ACAD
Diagnostic suplimentar

- **excluderea ataxiilor simptomatice:**
  - hemogramă: eritrocite (acantocitoză), MCV (→ alcoolism cronic)
  - ser y-GT, TGO, TGP (→alcoolism cronic), electroforeza lipidelor (→abetalipoproteinemie), Lactat (→ Mitocondriopatie), TSH, T3, T4 (→hipotiroidie), vitamina E (→malabsorbţie, abetalipoproteinemie, lipsă de vitamina E), eventual acid fitanic (→boala Refsum), VLCFA (→adrenoleucodistrofie), hexosaminidase A (→gangliozidoză-GM_2), α-fetoprotein (→sindrom Louis -Bar)
  - LCR: Anti-Yo, Anti-HU, Anti-Ri (→atrofie cerebeloasă paraneoplazică), lactat, index IgG, benzi oligoclonale (→SM)
  - IRM: modificări ale volumului şi ponderării semnalelor din cerebel, pedunculii cerebeloşi, punte, măduva cervicală, ganglionii bazali; excluderea unui compresiuni infratentoriale, a unei boli cerebrovasculare din teritoriul vertebrobasilar, SM

Diagnostic clinic: atrofie cerebrală progresivă cu debut după 25 de ani, anamneză familială nesemnificativă, excluderea cauzelor simptomatice
Terapie: fără terapie cauzală cunoscută, tratament simptomatic

2.9.3.5. *Ataxia telangiectatica (sindrom Louis-Bar)*

Definiţie: ataxie cerebrală ereditară, telangiectazie şi disfuncţia sistemului imunitar
Genetic: transmis autosomal recesiv (gena pe cromozomul 11)
Boli asociate: incidenţă mărită a neoplaziilor (limfoame, leucemie), deficit imunitar cu creşterea infecţiilor
Patologie cerebeloasă; atrofia celulelor Purkinje şi Korner, fără malformaţii vasculare; creşterea fragilităţii cromozomiale
Tablou clinic

- **infecţii recidivante**, cu precădere bronhopulmonare
- **neurologic**: mers autonom posibil tardiv, ataxie cerebeloasă din copilărie debutând la 4-5 ani, mersuri coreoatetozice, uşoară polineuropatie (9-10 ani), apraxia privirii, întârzierea dezvoltării intelectuale, demenţă (9-10 ani)
- telangiectazie: conjunctive, tegumentele toracelui (de la 3-5 ani)

Diagnostic suplimentar

- **CT-cranian**: atrofia cerebelului
- **laborator**: deficit de IgA şi IgE, creşterea α-fetoproteinei, sensibilitate mărită a limfocitelor şi fibroblastelor faţă de radiaţii

Terapie: fără o terapie cauzală sigură, doar simptomatică, de ex. tratarea infecţiilor

Evoluţie

- evoluţie progresivă cu astazo-abazie înainte de adolescenţă
- exitus frecvent înainte de 20 de ani

2.9.4. Boli degenerative cu sindrom principal deficitul motor sau atrofia musculară

B. Landwehrmeyer

2.9.4.1. *Scleroză laterală amiotrofică (SLA)*

Definiţie: degenerare combinată a motoneuronilor centrali şi periferici

Genetică: >90% sporadic: 5-10% autosomal dominant cu penetranţă variabilă: cca 2% prin mutaţia Cupru-Zinc-Superoxid-Dismutase (SOD 1) pe cromozomul 21 [690]

Patologie: pierderea şi degenerarea motoneuronilor periferici (spinali şi în domeniul nervilor cranieni inferiori) cu tumefieri axonale (modificări sferoide) şi corpusculi incluşi hialini (Hirano, Bunina), precum şi a motoneuronilor centrali (celule piramidale Betz) din cortexul motor; în cazuri particulare sunt implicaţi ganglioni spinali şi coloana Clarke

Criterii diagnostice ale World Federation of Neurology [89,791] după excluderea cauzelor simptomatice

- **SLA sigur**: semne de lezare a neuronilor centrali şi periferici în 3 din 6 regiuni (domeniu de inervaţie bulbară, extremitate superioară, inclusiv umăr) trunchi stg./dr., extremitate inferioară (inclusiv şold) stg./dr.
- **SLA probabil**: semne de lezare a neuronilor motori centrali şi periferici în 2 din 6 regiuni sau semne de lezare ale neuronului motor central rostral faţă de lezarea motoneuronului periferic
- **SLA posibil**: semne de lezare a neuronilor motori periferici şi centrali în 1 regiune din 6 sau semne de lezare a motoneuronului central în două regiuni

Tablou clinic

- **imagine tipică:** debut la 60 de ani (20-80 de ani), cu deficit şi atrofie musculară predominant distal (muşchii mâinii, muşchii ridicători ai piciorului) şi participarea nervilor cranieni inferiori (paralizie bulbară progresivă), fasciculaţii, hiperreflexie, spasticitate şi crampe fără simptome senzitive sau cerebeloase; labilitate emoţională
- **puţin sau rar afectaţi**: muşchii globilor oculari, sfincterul vezical şi anal; tulburări de sensibilitate nesemnificative iniţial sau cu apariţie tardivă
- **variante:**
  - ➢ simptome bulbare la debut: cca 20% (prognostic nefavorabil)
  - ➢ debut în muşchii trunchiului sau ai extremităţilor de aceeaşi parte ("variantă Mills hemiplegică"), Vulpian-Bernhardt
  - ➢ implicarea exclusivă a motoneuronului central, posibilă în 2% din cazuri
- **gradare**: cu SLA *severity-scale* (→ p. 434)

Diagnostic suplimentar

- **pentru precizarea diagnosticului:**
  - ➢ EMG cu ace: confirmarea unei leziuni axonale a muşchilor cu inervaţie medulară bulbară
  - ➢ SMT: confirmarea timpilor de conducere centrali prelungiţi
  - ➢ ecografie musculară: confirmarea fasciculaţiilor [670]
  - ➢ PES: participare subclinică a căilor senzitive (centrale) în 30%
- **în cadrul diagnosticului de excludere:**
  - ➢ neurografie: excluderea blocului (multifocal) de conducere
  - ➢ IRM: excluderea unei mielopatii cervicale, cu precădere în prezenţa fasciculaţiilor aflate numai într-o regiune a corpului
  - ➢ LCR: excluderea unei radiculopatii cronice prin Borrelia, lues, fungi
  - ➢ laborator: macroglobulinemie (imunelectroforeza proteinelor), lues, HTVLI, hiper-/hipotiroidie

- **clarificarea în direcţia unei paraneoplazii [205] la:**
  - ➢ boli ale neuronilor motori cu simptome ale unei encefalomielopatii (simptome cerebeloase, crize comiţiale, deficite focale, tulburări de sensibilitate) → cercetarea anticorpilor anti-Hu, dacă sunt reacţii fals pozitive → căutarea Ca-bronhial cu celule mici
  - ➢ confirmarea proteinei M în electroforeza prin imunofixaţie, în cazul suspiciunii unui sindrom limfoproliferative sau a unui debut precoce al bolii (<40 de ani) →biopsia măduvei osoase
  - ➢ la femei prezenţa unui sindrom de neuron motor central →mamografie

Diagnostic diferenţial

- mielopatie cervicală, atrofie musculară spinală (→ p. 163), boli virale (Polio, HTVL 1), lues (→ p. 100), poliomielită subacută (paraneoplazică), boală determinată de anticorpi-GM1 (blocuri de conducere multifocale), HMSN (→ p. 244), paraproteinemie, mononeuritis multiplex, distrofia musculară de centură, polimiozită (→ p. 295)
- **în combinaţie cu alte simptome:**
  - ➢ tulburări de metabolism: gangliozidoză GM2 (lipsă de hexozaminidază A)
  - ➢ boli neurodegenerative: boala Machado-Joseph = SCA 3 (→ p. 160), boala Creutzfeldt-Jakob (→ p. 108), boala Huntington (→ p. 174), boala Alzheimer (→ p. 152), boala Pick (→ p. 155)

Terapie

- fără o terapie etiologică cunoscută
- **Riluzol** (blocant de canale de Na^+ şi moderator al eliberării de glutamat 2 x 50 mg/zi) pare să îmbunătăţească semnificativ timpul de supravieţuire în comparaţie cu placebo [54,424]
  - ➢ indicaţie [21]: SLA sigur sau probabil după criteriile World Federation of Neurology (vezi mai sus), cu precădere în stadiile precoce ale bolii (simptome cu evoluţie sub 5 ani) şi cu o bună funcţie respiratorie (FCV > 60%, fără traheostomie); nu are recomandări argumentate faţă de alte afecţiuni ale motoneuronilor
  - ➢ efecte secundare: greaţă, vomă, astenie, senzaţie de slăbiciune, creşterea transaminazei, neutropenie (0,06%), rar reacţii anafilactice
  - ➢ contraindicaţii: tulburări ale funcţiei hepatice sau creşterea transaminazei cu > de 3 ori faţă de normal, insuficienţă renală (contraindicaţii relative; nu sunt studii până în prezent)
  - ➢ supraveghere: transaminaze în primele 3 luni, lunar, apoi în primul an la fiecare 3 luni; în caz de febră controlul hemogramei (din cauza neutropeniei)
  - ➢ costuri de tratament: cca 1000 DM/lunar
- studiile privind factorii de creştere (*glial derived neurotrophic factor*, GDNF) încă nu s-au încheiat; *ciliary neurotrophic factor* (CNTF) este testat clinic şi nu are rol protectiv
- **simptomatică:**
  - ➢ în caz de simptomatologie bulbară eventual piridostigmin (Mestinon®' 3 x 30-60mg/zi; îmbunătăţeşte comunicarea
  - ➢ suprimarea fluxului salivar cu fluvoxamin (Fevarin®) 50-150 mg/d sau doze mai mici de amitriptilin (Saroten®), eventual scopolomer (Scopoderm-TTS® plasture) o dată la 2-3 zile
  - ➢ în caz de spasticitate de încercat cu baclofen (Lioresal®) 10-80mg

Evoluţie: 50% mortalitate în interval de 3 ani; 90% mortalitate în 6 ani

2.9.4.2. *Atrofii musculare spinale*

Definiţie: deficite şi atrofii musculare simetrice prin degenerarea motoneuronilor-α spinal (şi bulbar), frecvent ca urmare a unui defect transmis genetic

Generalităţi

- **epidemiologie**: la copii bolile autosomale recesive sunt mai frecvent letale chiar decât fibroza chistică; frecvenţa formei autosomale-recesive este de cca 1:10000, heterozigoţi 1:57
- **clasificarea** tradiţională d.p.d.v. pur clinic (debutul, evoluţia bolii) se face în 4 tipuri (vezi mai jos)

Genetică: tuturor tipurilor autosomale recesive: Werdnig-Hoffmann (tip I, tip II); Kugelberg-Welander (tip III); unor forme adulte (forme acute şi cronice) le stau la bază probabil defecte (în principal deleţii) pe cromozomul 5q13, probabil pentru gena motor-neuron-survival [440], unde gravitatea bolii este influenţată suplimentar prin alţi factori, probabil şi o genă învecinată (*neuronal apoptosis inhibitory protein*) [702]

Clasificare [146]

- **tip I = formă infantilă (Werdnig-Hoffmann):** transmisă autosomal recesiv [83]; debut la naştere sau în primele 6 luni, deces înainte de 3 ani, clinic deficit şi atrofie a musculaturii proximale mai evidentă la membrele inferioare, cu interesare bulbară şi respiratorie; hipotonie (*floppy infant*), reflexe musculare diminuate
- **tip II = formă intermediară:** transmisă autosomal recesiv [211], debut la 3-15 luni (copiii învaţă să stea în şezut, dar nu să stea în picioare şi să meargă), supravieţuiesc peste 3 ani adesea până la adolescenţă, clinic se conturează deficitul motor şi atrofia proximală la membrele inferioare
- **tip III = formă juvenilă (Kugelberg-Welander):** transmis autosomal recesiv [83], debut după 2 ani dar înainte de 18 ani, posibilă supravieţuire îndelungată, clinic deficit şi atrofie proximală predominant la membrele inferioare
- **tip IV = formă adultă:** debut după 18 ani, genetic şi clinic constituie grupe eterogene:
  - ➢ autosomal recesiv cu deficit redus (predominant proximal) şi interval normal de viaţă (cca 60%): defect genetic pe cromozomul 5q13
  - ➢ autosomal dominant cu debut în a 4-a până la a 6-a decadă şi progresivitate rapidă (cca 30%), defect genetic necunoscut
  - ➢ legat de cromozomul x (sindrom Kennedy): defect genetic; expansiune-CAG (>40) în receptorii de androgeni de pe cromozomul Xq 13.21; debut în jurul vârstei de 40 de ani; foarte variabil (cu cât expansiunea CAG este mai lungă, cu atât mai precoce este debutul), evoluţie lent progresivă, compatibil cu supravieţuire îndelungată; debut clinic la musculatura feţei şi faringelui (fasciculaţii ale feţei, disfagie); deficit motor şi atrofie musculară cu fasciculaţii, reflexe musculare diminuate, eventual atrofie testiculară; diagnostic prin confirmarea expansiunii CAG în receptorii de androgeni [384,423]
  - ➢ forme sporadice [203]:
    - o Aran-Duchenne: debut în jurul vârstei de 30-40 de ani, cu atrofii distale (muşchii mîinilor) şi fasciculaţii, evoluţie lent progresivă, pe mai multe decenii
    - o atrofie musculară scapulo-humerală spinală: debut la 45 de ani la centura scapulară, lent progresivă
    - o atrofie segmentală juvenilă a părţii inferioare a braţului [761]: debut la 18-22 de ani (cu precădere bărbaţi) cu atrofie unilaterală a musculaturii antebraţului şi mâinii; numai subclinic pe EMG se confirmă semnele de lezare neurogenă controlaterală şi la membrele inferioare

Terapie: nu se cunoaşte nici o terapie etiologică eficace

2.9.4.3. *Scleroză laterală primară [650]*

Definiţie: degenerare izolată a motoneuronului central

Epidemiologie: rar (numai semnalări de cazuri singulare)

Patologie: degenerare primară, izolată a celulelor piramidale mari din stratul V al cortexului motor cu degenerarea căilor piramidale

Tablou clinic [65]: de la a 5-a decadă, pareze spastice simetrice cu debut lent, cu deficit predominent la membrele inferioare (mult mai rar bulbar sau la membrul superior), cu dizartrie şi incontinenţă afectivă; rar sau târziu tulburări vezicale; fără anamneză familială evocatoare

Diagnostic suplimentar

- **EMG**: semne discrete sau absente de denervare
- **stimulare magnetică transcraniană (SMT);** răspunsuri absente sau întârziate
- **IRM**: fără compresiuni cervicale, fără focare periventriculare, eventual atrofia girusului precentral
- **PET**: utilizare redusă a glucozei în ariile centrale
- **LCR**: neconcludent (benzi oligoclonale negative)

Diagnosticare: suspiciune clinică şi confirmare patologică; pentru un diagnostic de certitudine pareza spastică nu trebuie să fie acompaniată cel puţin 3 ani de semnele participării altor sisteme, în cazul unei anamneze familiale negative

Diagnostic diferenţial: paralizie spinală familială spastică, lipsă de vitamina B12 (→ p. 223), Borrelioză (→ p. 98), MS (→ p. 113), compresiune spinală, mielită (lues, HTLVI) (→ p. 188), adrenoleucomielodistrofie (→ p. 214) [503]

Terapie: în momentul de faţă nu se cunoaşte o terapie cauzală eficace

Evoluţie: lent progresivă

2.9.4.4. *Paralizie spinală spastică familială (paraplegia spastică, PGS) [167,286]*
Definiţie: parapareze spastice cu transmisie genetică; noţiune generică pentru boli clinice şi genetice heterogene
Patologie: degenerarea căilor piramidale încrucişate, cu amplificare caudală; variabil, degenerare minoră a căilor spinocerebeloase şi a cordoanelor posterioare
Clasificare

- **forme "pure" de paralizie spinală spastică:** rar; se deosebesc:
  - forme legate de cromozomul x:
    - PGS tip 1: defect genetic: Xq28; clinic nu sunt pareze pur spastice; se asociază cu hidrocefalia ca urmare a stenozei apeductale
    - PGS tip 2: defect genetic: Wyl3, genă "mielin proteolipid proteină" (= Pelizeaeus-Merzbacher), debut timpuriu clinic, progresie lentă, supravieţuire îndelungată; în evoluţie este posibilă participarea căilor spinocerebeloase şi a N. optic
  - forme autosomal-dominante (până la 30%): spasticitate predominantă a membrelor inferioare, pareză variabilă; la formele cu debut la vârsta adultă sunt posibile incontinenţă urinară sau deficite de sensibilitate; la debut precoce adesea speranţă de viaţă este normală, imposibilitatea mersului după 60 de ani
    - PGS tip 3: autosomal-dominant cu cuplaj cu cromozomul 14
    - PGS tip 4: autosomal-dominant cu cuplaj cu cromozomul 2p; CAG-triplet reapet [567]
  - forme autosomal-recesive (cca 50%):
    - SPG tip 5A: autosomal-recesiv cu cuplaj cu cromozomul 8
    - SPG tip 5B: autosomal-recesiv fără cuplaj cu cromozomul 8
- **forme "complicate" ale paraliziei spinale spastice,** privire generală după Harding [285]

Terapie: nu se cunoaşte o terapie eficace

2.10. Boli ale ganglionilor bazali

B. Landwehrmeyer şi C.H. Lücking (versiune medicală de C.D. Popescu şi Viorica Mihailovici)

2.10.0.1. Generalităţi

Sindrom akinetic-hiperton (sindrom parkinsonian), mişcări (anormale) involuntare (hiperkinezii şi diskinezii; coree, atetoză, balism, tic, tremor, mioclonii), precum şi contracţii musculare anormale (distonie: distonii focale şi generalizate); sunt asociate cu bolile ganglionilor bazali. Pe lângă tulburările de mişcare se observă şi modificări cognitive, cu precădere tulburări ale funcţiilor lobului frontal (de ex. abulie), probabil ca urmare a întreruperii circuitului neuronal cortico-striato-talamic

2.10.1. Boli cu sindrom akinetic-rigid

2.10.1.1. *Boala Parkinson (sindrom parkinsonian idiopatic)*

Definiţie: clinic se caracterizează prin: akinezie, rigiditate, bradikinezie, tremor de repaus şi anomalii posturale, iar anatompatologic prin degenerarea circumscrisă a populaţiilor de neuroni, cu precădere a celor dopaminergici din substanţa neagră (pars compacta) şi prin prezenţa corpusculilor Lewy
Epidemiologie: prevalenţa 0,16% din populaţie cu creşterea acesteia la vârste mai înaintate (1% la cei de 60 de ani, 3% la cei de 80 de ani), F = M, vârstă medie de îmbolnăvire 55 ani (17-80 de ani) [321]
Etiologie

- la cca 15% dintre pacienţii cu b. Parkinson se găsesc mai mulţi bolnavi cu aceeaşi boală în familie [604]
- pentru transmisia autosomal-dominantă s-a localizat o genă pe cromozomul 4q21-q23 (produsul genei: α-sinucleină) şi prezenţa acesteia la unele familii cu b. Parkinson instalată precoce (înainte de 50 de ani) [630, 631]
- o genă susceptibilă aflată pe cromozomul 2pl3 a fost identificată în familiile cu b. Parkinson cu debut tardiv [228]

Patologie: pierderea şi degenerarea neuronilor dopaminergici cu precădere în porţiunea ventrolaterală din substanţa neagră (pars compacta) precum, şi a neuronilor din "locus coeruleus" (noradrenergici), a nucleilor rafeului (serotoninenergici), a nucleilor bazali Meynert (colinergici), a nucleului vagului şi în ganglionii simpatici periferici; neuronii pigmentari degeneraţi conţin incluziuni eosinofile (corpi Lewy) şi proliferare neuroglială

Tablou clinic

- **imagine tipică**: pacient în a 6-a decadă a vieţii, la care se instalează iniţial simptome motorii unilaterale predominant la membrele superioare (akinezie, tremor, rigiditate), care progresează lent, cuprind şi partea opusă şi care se ameliorează simţitor sub tratament cu L-Dopa
  - ➢ apariţia bolii înainte de 40 de ani sugerează varianta juvenilă sau recesivă a sindromului parkinsonian, cu transmisie autosomal-dominantă
- **simptome principale**: diminuarea mişcărilor sau încetinirea lor, "akinezie" (akinezie = săracirea mişcărilor până la imobilizare, încetinirea iniţierii sau opririi mişcării; bradikinezie = încetinirea mişcării; hipokinezie = reducerea amplitudinii mişcărilor), rigiditate, tremor de repaus şi/sau de postură, reflex de postură exagerat
- **manifestări ale akineziei**:
  - ➢ în zona capului: hipomimie, hipofonie, alterarea vorbirii (blocaj iterativ pe unele silabe, demaraj greoi al vorbirii, excluderea fonemelor, accelerarea către sfârşitul propoziţiei), disfagie
  - ➢ la extremităţi: reducerea îndemânării pentru mişcările concomitente ale degetelor şi picioarelor (tapping), tulburarea mişcărilor rapid alternante (diadocokinezie), micrografie, tulburări de mers
  - ➢ axial: dificultate la realizarea ortostaţiunii şi la întoarcerea în pat
- **manifestări tremorigene**: tremor de repaus distal lent tipic (frecvenţă de 5 Hz) cu precădere la extremitatea membrului superior ("mişcare de spiţer" care face pilule), cu accentuare emoţională (calcul mental), evident la extremităţile balante în ortostaţiune şi mers
  - ➢ EMG: de regulă model reciproc-alternant la compartimentul poligrafic
  - ➢ la cca 25% dintre pacienţi tremorul este absent
  - ➢ la cca 40-60% dintre pacienţi, pe lângă tremor de repaus şi tremor de postură (mai rar tremor de acţiune)
- **manifestarea rigidităţii**: senzaţie subiectivă de rigiditate, facultativ senzaţii de amorţeală; obiectiv la mişcări pasive o rezistenţă uniformă, eventual cu fenomenul roţii dinţate, independent de viteza mişcării pasive, activabilă prin mişcări arbitare ale extremităţii contralaterale
  - ➢ testul pendulului: pendularea articulaţiei mâinii (la scuturarea antebraţului de către examinator, respectiv a braţului la scuturarea umerilor) de amplitudine diminuată
  - ➢ test Wartenberg pentru musculatura axială: capul pacientului culcat este ridicat de pe planul de suport şi eliberat brusc, în caz de rigiditate capul cade lent sau îşi menţine poziţia
- **reducerea reflexelor de postură**: tendinţă de retro- şi de antepropulsie, cu precădere după dirijare spre în afară (test de împingere/tragere), găsirea paşilor (propulsie în mers)
- **atitudini posturale**: flexia capului şi trunchiului, adducţia braţelor, uşoară flexie a antebraţelor, degetelor, coapsei şi gambelor, contractura articulaţiilor interefalangiene
- **simptome neuropsihice**: afectarea funcţiei lobului frontal ("demenţă subcorticală") cu dificultăţi de schimbare a strategiilor de rezolvare a problemelor, înclinaţie spre perseverenţă şi dificultate în elaborarea planurilor de acţiune
- **alte simptome facultative în evoluţia bolii**:
  - ➢ disfuncţie autonomă/semne vegetative: hipotensiune ortostatică, constipaţie, uşoare tulburări de evacuare a vezicii, minime dereglări ale temperaturii, seboree
  - ➢ obişnuit, absenţa reflexului glabelar
  - ➢ mişcări ale ochilor: mişcări sacadate ale globilor oculari de urmărire, salturi ale privirii
  - ➢ simptome psihice: depresie (la 20-60%), frică (la 40%)
  - ➢ catabolism demenţial (15-20%)
  - ➢ dificultăţi somatosenzoriale: dureri, parestezii, tulburări vizuale cu diminuarea percepţiei contrastelor şi discriminatorie a culorilor, tulburări ale mirosului

Tipuri

- tip echivalenţă: akinezie, rigiditate şi tremor aproximativ la fel de manifeste
- tip akinetic-rigid: tremorul lipseşte sau este minimal
- tip predominant tremorigen: akinezie şi rigiditate minimale

Scale de apreciere diferite scale de apreciere, între altele Hoehn şi Yahr (→ p. 435), *Northwestern University Disability Scale* (NUDS), *Webster-Scale* (→ p. 435), *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS)

Diagnostic suplimentar

- **CT sau IRM**: neconcludent, relevant numai pentru diagnosticul diferenţial (indicaţie pentru hidrocefalia cu presiune normală, microangiopatia cerebrală, eventual pentru alte boli neurodegenerative, de ex. atrofie multisistemică)
- **PET sau SPECT** pentru cuantificarea aferenţelor striatale dopaminergice (cu 18-Fluor-DOPA), a consumului de glucoză cerebral (cu Fluorodezoxiglucoză) şi a receptorilor striatali de dopamină (cu IBZM-SPECT: Racloprid-PET pentru receptori-D2, SCH 23390 pentru receptori Dl); are semnificaţie pentru renunţarea la terapia L-DOPA în cercetarea ştiinţifică
- **laborator**: neconcludent; excluderea bolii Wilson la pacienţi tineri, akinetici-rigizi
- **examene farmacologice**:
  - ➢ test L-DOPA: 125-250 mg L-DOPA (Madopar® LT tbl.n) în doză unică pe stomacul gol după pretratare cu domperidon (3 x 2 tbl. Motilium® pentru minim 48 de ore)
  - ➢ test la apomorfină [30]
    - o pregătirea: domperidon (Motilium®) 3 x 20 mg (=3x2 tbl. sau 3 x 60 picături) timp de 3 zile
    - o execuţie: în cursul tratamentului cu L-DOPA posibil înainte de următoarea administrare sau în timpul fazei-OFF: administrare de doze progresive (1, 2, 3, 5,7, 10 mg) apomorfină s.c. la interval de peste 3 ore până la 10 mg maxim sau până la apariţia efectelor secundare
    - o evaluare: îmbunătăţirea în *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) deficit motor cu circa 20%; test motor (tapping, diadocokinezie, mers) înainte de injecţie şi 20, 40 şi 60 de minute după injecţie; apariţia efectului favorabil după 5-15 minute, durata efectului cca 1 oră

Diagnostic

- diagnosticul se stabileşte cu precădere pe baza examenului clinic, la care se asociază investigaţiile paraclinice, diagnosticul de certitudine se bazează pe aspectul anatomopatologic postmortem (80% dintre diagnosticele clinice stabilite sunt corecte postmortem)
- **pentru boala Parkinson pledează**: tremorul de repaus izolat (numai în 25% la sindroamele akinetice-rigide de altă etiologie), debutul unilateral, evoluţia progresivă, răspuns bun la L-DOPA pentru > 5 ani
- **împotriva diagnosticului de boală Parkinson pledează**: tulburări de mers şi numeroase căderi la debut, evoluţie rapidă a bolii, progres rapid al bolii, absenţa răspunsului sau răspuns rapid depăşit la L-DOPA, remisiuni spontane; date suplimentare:
  - ➢ clinice: semne cerebeloase sau ale căilor piramidale, pareză supranucleară a privirii, afectarea precoce a SN autonom, demenţă precoce sau gravă, mioclonii, tulburări precoce şi grave ale vorbirii şi ale deglutiţiei
  - ➢ examinări suplimentare: CT sau IRM patologic

Diagnostic diferenţial

- **sindrom akinetic-rigid**:
  - ➢ efect nedorit al medicamentelor: antagonişti ai receptorilor dopaminanergici D_2 (de ex. neuroleptice), blocanţi ai canalelor de calciu (flunarizin, cinnarizin), blocante ale receptorilor dopaminergici (reserpin, tetrabenazin), α-metil-DOPA
  - ➢ intoxicaţii: MPTP (în droguri sintetice), mangan, CO, disulfură de carbon (CS_2), metanol, cianid, mercur
  - ➢ infecţii: stare postencefalită letargică între alte boli virale
  - ➢ traumatisme multiple (encefalopatia pugilistică)
- **sindrom akinetic-rigid cu alte deficite neurologice sau neuropsihice**:
  - ➢ alte boli neurodegenerative: paralizie supranucleară (Steele-Richardson-Olszewski) (→ p. 170), atrofia multisistemică (AMS) (→ p. 172) (subforme: degenerescenţa striatonigrală, atrofie olivo-ponto-cerebeloasă şi sindrom-Shy-Drager), degenerescenţa corticobasală (→ p. 173), calcifiere familiară a ganglionilor basali (→ p. 174), sindrom-hemiatrofie-hemiparkinsonian
  - ➢ la pacienţi tineri: boala Wilson (→ p. 182), boala Hallervorden-Spatz (→ p. 184), forma juvenilă a bolii Huntington (→ p. 174) (varianta Westphal), degenerescenţa palidală, distonii DOPA-senzitive (→ p. 180)

- **sindrom akinetic-rigid cu demenţă predominantă**: boală a corpusculilor Lewy corticală sau difuză (→ p. 157), boala Alzheimer (→ p. 152), boala Creutzfeldt-Jakob (→ p. 108), complexul GUAM (P-SLA, demenţă); boli cerebrovasculare (infarcte multiple în zona ganglionilor bazali)
- **sindrom akinetic cu tulburări de mers predominant**: tulburări frontale de mers în leziunile lobilor frontali din hidrocefalia cu presiune normală (→ p. 204), encefalopatia vasculară subcorticală (b. Biswanger → p. 47)
- **altele**: depresii endogene, sindrom umăr-mână, tremor senil

Medicamente → p. 401

Terapie iniţială

- **când ?** începutul farmacoterapiei la suferinţe subiective şi obiective: pentru exercitarea unui efect neuroprotectiv se practică parţial un tratament timpuriu (Hoehn şi Yahr stadiul 1 = simptome fără leziune) cu moderator MAO-B şi antagonişti NMDA
  - ➢ tratament prelungit cu L-DOPA: durata şi doza tratamentului L-DOPA se corelează cu gravitatea/probabilitatea complicaţiilor pe termen lung (diskinezii, fenomene on/off), dar nu este clar dacă:
    - o acest fapt reflectă numai pierderea capacităţii de acumulare a dopaminei în striat prin pierdere avansată de neuroni sau
    - o dozele mari de L-DOPA accelerează scăderea neuronilor dopaminergici
- **cu ce ?** nu există un consens în domeniul studiilor controlate; în principiu influenţează vârsta pacientului, semnificaţia unui control optim al simptomelor pentru pacient (pierderea locului de muncă etc.), simptome ale pacientului şi părerea terapeutului referitoare la posibilele efecte nefavorabile ale L-DOPA pe termen lung
  - ➢ pacient sub 60 de ani
    - o la tipul akinetic-rigid sau echivalent, amantadină, selegilină, agonişti dopaminergici ca monoterapie sau în combinaţie
    - o la tipul cu dominarea tremorului, anticolinergice
    - o în cazul unui control insuficient al simptomelor terapie combinată precoce cu L-DOPA plus, agonişti dopaminergici
      - ◆ administrare iniţială de L-DOPA ca preparat retard este controversată, respectiv complicaţiile pe termen lung dar evident nu este nici o deosebire faţă de preparatul standard
  - ➢ pacient peste 60 de ani: mai degrabă terapie cu L-DOPA în doze mici (până la 400 mg/zi), apoi combinaţie cu agonişti dopaminergici şi/sau selegilin; se vor evita anticolinergicele
- **cât ?** principiu: cât de puţin posibil, dar atât cât este necesar pentru un bun control al simptomelor

Tratarea complicaţiilor terapeutice

- **fluctuaţii ale efectelor** (*end-of-dose-akinesia*, on-off, dikinezii bifazice în faza de aflux şi reflux a L-DOPA):
  - ➢ ipoteze fiziopatologice ale fluctuaţiilor efectelor: prin reducerea treptată a acumulării fiziologice de dopamină în striat (= terminale dopaminergice) nivelurile striatale stabile fiziologic de dopamină încep să fluctueze progresiv cu nivelurile plasmatice de L-DOPA, ceea ce are drept urmare modificări ale lanţurilor de semnale receptoare (proteine-G)
  - ➢ măsuri:
    - o stabilizarea nivelurilor de L-DOPA în plasmă: scurtarea intervalelor de administrare a L-DOPA, introducerea de preparate L-DOPA-retard, introducerea de modulatori MAO sau COMT, dietă cu restricţie de albumine, administrare de L-DOPA în afara meselor, renunţarea la anticolinergice (tulburarea motilităţii digestive). L-DOPA solubil (Madopar® LT 125), introducerea de agonişti de dopamină (cu predilecţie cu timp de înjumătăţire lung)
- **diskinezii induse L-DOPA**:
  - ➢ diskinezii de vârf de doză (*peak dose*) (coreoatetoză); reducerea dozelor L-DOPA o dată cu creşterea dozei de agonişti ai dopaminei, fracţionarea administrării de L-DOPA sau trecerea la monoterapie cu agonişti ai dopaminei; ultima alegere: neuroleptice atipice – tiaprid (Tiapridal®), clozapin (Leponex®), eventual şi haloperidol (Haldol®)
  - ➢ Off-distonie: distonii dureroase apărute cu precădere dimineaţa devreme → L-DOPA retard sau agonişti dopaminergici cu timp de înjumătăţire îndelungat înainte de culcare

Tratament chirurgical

- **intervenţii stereotaxice:**
  - pentru tratamentul tremorului în nucleul talamic ventrolateral contralateral [485], iniţial în globul palid posteroventrolateral
  - pentru tratamentul tuturor simptomelor axiale (akinezie, rigiditate, tremor) şi diskinezii induse de L-DOPA: palidotomie posteroventrolaterală [427]
- **electrostimulare cronică de înaltă frecvenţă:**
  - pentru tratamentul tremorului în talamus (Vim) [50,104] şi în nucleul subtalamic
  - pentru îmbunătăţirea simptomelor axiale şi diskineziilor în globul palid sau în nucleul subtalamic [458,459]

Probleme terapeutice speciale

- ***freezing***: tulburare de mers apărută dintr-o dată şi de scurtă durată cu incapacitate de mişcare ("picioarele rămân lipite de podea") independent de nivelul L-DOPA în plasmă, posibil simptom al unui deficit noradrenergic → poate fi compensat eventual prin stimuli vizuali (mers peste o treaptă, sprijin pe baston), în cazuri individuale poate fi ameliorat cu orfenadrin (Norflex®) sau L-Threo-DOPS (în Germania nu se găseşte în comerţ)
- **psihoze farmacogene:**
  - eventuală corecţie a factorilor declanşatori: infecţie, deshidratare
  - diminuarea medicaţiei parkinsoniene (urmărirea terapiei efective): reducerea sau renunţarea la anticolinergice, amantadină, agonişti dopaminergici, reducerea L-DOPA
  - neuroleptice atipice:
    - clozapin (Leponex®) 12,5-25 mg spre noapte, în cazuri grave până la 200 mg în 4 doze individuale a 50 mg; ATENŢIE: 1-2 % risc de agranulocitoză → control săptămânal al hemogramei, risc de crize →control EEG
    - risperidon (Risperdal®) 0,5 - 1 mg/zi
    - odansetron (Zofran®) 12-20 mg/zi; această indicaţie nu este permisă în Germania
- **tulburări de somn**: parţial prin *sindrom-restless-legs* sau sindromul picioarelor neliniştite în somn (*periodic leg movement in sleep* - PLMS) ca simptom al unei subdozări de L-DOPA nocturne; tratament prin L-DOPA-Retard sau agonişti dopaminergici cu T1/2 prelungit, înainte de culcare
- **depresie**: optimizarea terapiei parkinsoniene; când apar simptome depresive (în primul rând tentative suicidare) independent de faza OFF → indicaţie pentru terapie antidepresivă cu amitryptilin (Saroten®) 25-150 mg pe noapte, nortritylin (Nortrilen®) 20-100 mg/zi, sertralin (Zoloft®) 20-40 mg/zi
- **tremor refractar la terapie**: terapie diferenţiată după analiza tremorului
  - *tip I = tremor clasic de repaus* (4-5,5 Hz): alegerea 1 anticolinergice: bornaprin (Sormodren®) 3-12 mg, trihexifenidil (Artane ®) 10-15 mg/zi; alegerea 2 L-DOPA + moderator decarboxylase sau dopaminantagonist; alegerea 3 clozapin (Leponex®) până la 75 mg p.o. la tremor puternic manifest
  - *tip II = tremor de repaus şi de postură* (4,5-7 Hz); ca tipul I
  - *tip III = tremor de repaus* (4-5,5 Hz) *şi tremor de postură de mai înaltă frecvenţă mai înaltă* (5,5-8 Hz); ca tipul I şi II, plus propranolol (Dociton®) 120-180 (-240) mg/zi sau primidon (Mylepsinum®, Liskantin®) până la 250 mg/zi
  - *tip IV = tremor postural* (5-10 Hz); propranolol (Dociton®) 20-180 (-240) mg/zi sau primidon (Mylepsinum®, Liskantin®) până la 250 mg/zi
  - *în caz de tremor grav unilateral, toate tipurile*: intervenţie stereotactică cu talamotomie sau stimularea cronică în grupul nuclear ventrolateral (Vim/Vop)
- **crize akinetice**: agravarea acută a simptomatologiei akinetice cu imobilitate, disfagie şi disfuncţie vegetativă (tahicardie, creşterea presiunii sangvine, transpiraţie)
  - măsuri generale: întreruperea eventualelor medicamente declanşatoare (neuroleptice, antagonişti de calciu etc., lista vezi la DD), tratamentul celei de-a doua afecţiuni (deshidratare, infecţii gastrointestinale şi pulmonare), aport suficient de calorii şi lichide, profilaxia pneumoniilor (gimnastică respiratorie, eventual antibiotice), profilaxia trombozelor
  - terapie specifică:
    - amantadin i.v. (PK Merz®: 200 mg în 500 ml), doză 2-3 x 500 ml/zi

- L-DOPA solubil în apă (Madopar® LT 125) prin sondă stomacală; 4-6 x 125 mg/zi; când nu este disponibil: tablete sau capsule dizolvate în doză analoagă de vitamina C (2 g/1) ca antioxidant
- L-DOPA în perfuzie 1-2 mg/kg corp şi oră timp de 12-24 de ore (fiole direct de la Hoffmann-La Roche: 125 mg L-DOPA în 250 ml soluţie de glucoză 5%)
- lisurid 6 x 0,025-0,05 mg/zi i.v. împreună cu Domperidon 3-4 x 30 mg

- **sindrom malign de privare de L-DOPA**:
  - simptome: la circa 48 de ore după întreruperea sau reducerea drastică a medicaţiei cu L-DOPA pot apărea hipertermie, akinezie, rigiditate, tulburări de conştienţă, scăderea presiunii sangvine, tahicardie, transpiraţii
  - diagnostic suplimentar: creşterea CK, creşterea transaminazelor, leucocitoză
  - terapie: agonişti dopaminergici, dantrolen (iniţial 4 x 100 mg/zi)
- **tratament perioperator**: după posibilităţi anestezie regională, narcoză generală
  - preoperator: L-DOPA şi agonişti dopaminergici pe cât posibil până în dimineaţa zilei de operaţie
  - narcoză:
    - inducere de dihydrobenzperidol + fentanyl (sau barbiturice)
    - narcoză cu NO (gaz ilariant) sau opiacee; enfluran are, dintre narcoticele de inhalaţie halogenizante, cea mai redusă acţiune de sensibilizare a miocardului pentru catecolamine
  - postoperator:
    - probleme respiratorii prin rigiditate toracală (→ eventual respiraţie controlată)
    - tratamentul oral se reia cât mai repede posibil
    - perfuzii cu amantadin 200 mg în 500 ml NaCl 2-3 x/zi

Evoluţie

- sub terapie cu L-DOPA speranţa de viaţă a pacienţilor cu b. Parkinson se apropie de cea a persoanelor normale
- în medie 20 de ani până la imobilizare
- după circa 7 ani sub terapie cu L-DOPA, gradul de handicap prin b. Parkinson corespunde celui de la începutul terapiei
- tipul dominant de tremor este cel mai adesea progresiv, dar tremorul răspunde de asemenea mai puţin bine la terapie dopaminergică

2.10.1.2. *Sindrom-Steele-Richardson-Olszewski (paralizia supranucleară progresivă, PSP)*

Definiţie: boală definită clinico-patologic prin: sindrom akinetic-rigid cu afectarea mişcărilor conjugate voluntare ale ochilor (cu precădere în jos), rigiditate axială şi simptome pseudobulbare determinate de pierderi neuronale în nucleii mezencefalici şi diencefalici cu degenerescenţă neurofibrilară intracelulară

Epidemiologie: prevalenţă 1,5: 100000 locuitori, M: F = 3 : 2, vârsta 45-73 de ani (vârsta medie: 55 de ani)

Patologie [774]

- degenerarea neuronilor în nucleul subtalamic, globul palid (cu precădere palidul intern), substanţa neagră (compacta şi reticulata), substanţa cenuşie periapeductală, coliculul superior, nucleul dinţat cu includere de corpusculi neurofibrilari (*globoid tangles*) cu imunoreactivitate antiproteina-Tau hiperfosforilat, asemănătoare cu cea din boala Alzheimer
- simptomatologia oculară se manifestă prin disfuncţii precoce mezencefalice (formaţia reticulată [cu riFLM şi iNC] şi nuclei motori ai muşchilor oculari)

Tablou clinic

- **imagine tipică**: pacient în jurul vârstei de 60 de ani adesea cu sindrom simetric akinetic rigid cu tulburare de mers în prim-plan (precoce), căderi frecvente şi rigiditate accentuată axială (parţial cu extensia gâtului), care dobândeşte o pareză supranucleară (mai ales la privirea în jos), precum şi tulburări de deglutiţie (paralizie pseudobulbară)
- **simptome principale**: akinezie, nesiguranţă în ortostaţiune şi la mers, dezechilibru cu tendinţa de cădere posterioară, rigiditate axială, pareză supranucleară verticală a privirii (vezi mai jos), afectare neuropsihologică tip demenţă subcorticală, paralizie pseudobulbară (tulburări de deglutiţie şi fonaţie)
- **simptome oculare**:
  - debut cu perturbarea sacadelor verticale (cu precădere excentrice; încetinit, hipometric),

interesată şi revenirea ochilor prin componentele rapide ale nistagmusului (= sacade vestibulare sau optokinetice; → pierderea componentei rapide a nistagmusului optokinetic)

➢ în evoluţia ulterioară: tulburare de menţinere a lateralităţii privirii, tulburarea întoarcerii orizontale a privirii şi convergenţă; apar şi alte deviaţii; ştergerea fenomenului Bell

➢ frecvent menţinere îndelungată: mişcări de urmărire cu privirea, fenomen de „cap de păpuşă" (RVO)

➢ la verificările de rotire cu capul liber, capul poate lua parte la stabilizarea privirii (vestibulară sau optokinetică), la fel cum ochii iau parte sub forma unor mişcări tonice compensatorii

- **simptome facultative**:

➢ aspect: "privire mirată", cu pleoapa superioară retrasă; incapacitatea deschiderii ochilor prin blefarospasm de tip inhibiţia ridicătorului ("apraxia deschiderii pleoapei")

➢ labilitate emoţională

➢ semne ale căilor piramidale, tremor de repaus, coree, distonie la membre, diskinezii respiratorii, mioclonii, deficite periferice

Diagnostic suplimentar

- **IRM**: (limitarea la "PSP" vascular cu modificări difuze ale substanţei albe); atrofia mezencefalului; fără semnale patologice în putamen
- **PET**: în stadii avansate reducerea semnalului Opioid-Receptor cu 11C-Diprenorphin in caudat şi putamen precum, şi reducerea nesigură a activităţii receptorilor dopaminergici D2
- **ENG**: documentaţia tulburări oculomotorii

Criterii diagnostice [132]

- debut la vârsta > 40 de ani, evoluţie progresivă a unui sindrom akinetic cu pareză supranucleară a privirii în jos şi trei din următoarele cinci situaţii: căderi frecvente sau dificultăţi la mers precoce în evoluţia bolii, dizartrie sau disfagie, rigiditate mai mult axială a membrelor, extensia capului şi gâtului, lipsa tremorului de repaus
- pledează împotriva diagnosticului: tulburări cerebeloase manifestate precoce, polineuropatie, afazie sau agnosie, deficite senzoriale

Diagnostic diferenţial

- **oftalmoplegii progresive determinate de leziuni vasculare** (ganglionii bazali, capsula internă, mezencefal): imagistică (CT, IRM)
- **degenerescenţă corticobazală** (→ p. 173): în plus deficite senzitivo-motorii asimetrice (*alien limb*)
- **boala Whipple** (→ p. 101): se asociază cu pierdere în greutate, diaree, artrită, adenopatie limfatică şi febră, indicând diagnosticul (dacă există): oscilaţii ale privirii cu contracţii concomitente ale musculaturii masticaţiei (mioritmii oromasticatorii) (tratabilă cu antibiotice !)
- **boala Parkinson** (→ p. 165): privirea în sus poate fi îngreunată; când şi privirea în jos este afectată → suspiciune de PSP
- **alte boli neurodegenerative cu pareze supranucleare ale privirii**: boala Niemann-Pick tip C (frecvent < 40 de ani) (→ p. 215), boala Machado-Joseph (= atrofie spincocerebrală [ASC] tip 3) (→ p. 160), atrofie dento-rubro-palido-luysiană (ADRPL)

Terapie

- fără terapie neuroprotectivă cunoscută
- terapie de înlocuire a neurotransiniţiatorilor cu efect limitat, cel mult asupra dificultăţii de mers şi a rigidităţii

➢ dopaminergice: L-DOPA şi agonişti dopaminergici iniţial eficace parţial; doze mari: până la 1500 mg/zi L-DOPA, 6 mg/zi Pergolid); halucinaţiile sunt limitate prin doze: hiperkinezii sunt rare

➢ noradrenergice: desipramin (Pertofran®) 100 mg/zi, idaxozan (A2-agonist adrenoreceptor, trebuie să reducă diminuarea presinaptică a eliberării noradrenalinei) 40 mg 3 x 1 parţial efectiv

➢ serotoninenergice: fluoxetin (Fluctin®) 40 mg/zi, amitriptilin (Saroten®) 100-150 mg/zi

- pareza privirii: ochelari prismatici, toxină botulinică pentru blefarospasmul pretarsal (blefarospasm de tip inhibiţia ridicătorului)

Evoluţie: timp de supravieţuire mediu după debutul stmptomelor 5 ani (1-23)

2.10.1.3. *Atrofia multisistemică (AMS)*

Definiție: boală neurodegenerativă apărută sporadic cu implicare motorie centrală, cortico-cerebeloasă, pontero-medulară și a componentei autonome preganglionare a sistemului nervos vegetativ, cu diferite manifestări clinice

Etiologie: necunoscută

Subforme: degenerescență striato-nigrală (SND) [5], atrofie olivo-ponto-cerebeloasă (AOPC) [605], sindrom-Shy-Drager (SSD) [750], forme mixte

Patologie [434,597]

- incluziuni/corpusculi citoplasmatici argirofili, formați din filamente microtubulare de 20-40 nm diametru în oligodendrocite, în substanța albă și cenușie, pierderi de neuroni
- gliază în striat, substanța neagră pars compacta, punte, olivele inferioare, cerebel, coloana intermediolaterală a măduvei toracale și nucleul onuf în măduva sacrată

Tablou clinic [654,655,861]

- **vârsta medie de îmbolnăvire 53 de ani (33-76 de ani)**
- **semne precocce**: frecvent simptome simetrice extrapiramidale-motorii sau insuficiență autonomă (la bărbați impotență, la femei incontinența vezică)
- apariție concomitentă, respectiv în interval de 4-6 ani de asocieri succesive de simptome ale sistemului nervos piramidal, extrapiramidal, cerebral și autonom, eventual deficite ale nervilor cranieni:

Sistem	Prim simptom	Asociere în evolutie
extrapiramidal	46%	91%
piramidal	-	61%
cerebelos	5%	52%
autonom	41%	97%
>1 sistem	7%	97%

- nici o evoluție demențială manifestă

Diagnostic suplimentar

- **examinare neurovegetativă**: boli ale sistemului nervos autonom (→ p. 307)
- **examinare urologică** (urină reziduală, cistometrie): tulburări ale vezicii, cel mai adesea vezică atonă
- **electronistagmogramă**: urmărirea sacadată a privirii și sacadări hipometrice în 68 respectiv 65%, *square wave jerks*
- **stimulare magnetică transcraniană**: confirmarea unei participări (subclinice) a primului neuron motor
- **electromiogramă**: confirmarea semnelor de denervare în m. sfincter anal extern
- **potențiale evocate somatosenzitive**: excluderea unei tulburări centrale de aferență (foarte atipic pentru atrofia multisistemică)
- **IRM**: distrugerea părții compacte a substanței negre, hipointensitate a putamenului în T2, chenar hiperintens la limita dintre putamen și capsula externa, hiperintensități ponto-cerebeloase în T2, atrofie cerebrală și pontină în stadiu avansat la AOPC
- **SPECT cu ^{123}J-IBZM**: densitate redusă Dopamin-D_2-receptori în "Striatum"
- **PET cu ^{18}F-Deoxyglucose**: reducere selectivă a metabolismului în putamen și cerebel

Diagnostic diferențial

- **boala Parkinson** (→ p. 165): simptomatologie extrapiramidală în stadiu incipient aproape todeauna asimetric, tremor mult mai rar în cazul atrofiei multisistemice, participare autonomă predominant postganglionară, fără implicarea căilor piramidate, fără semne cerebeloase
- **ataxie cerebeloasă autosomal dominantă (ACAD)** (→ p. 160), anamneză familială la un tip de transmisie dominant autosomal
- **sindrom Steele-Richardson-Olszewski** (→ p. 170), suplimentar pareză a privirii supranucleară verticală, rigiditate axială și limitări cognitive
- **paralizie pseudobulbară** (→ p. 35), degenerare corticobazală (p. 173)

Terapie

- fără terapie cauzală cunoscută
- **simptomatologie**:

- simptome parkinsoniene: → boala Parkinson (p. 165) 10-30%; cel puțin 13% dintre pacienți răspund bine la L-Dopa inițial și pe termen lung
- tulburări autonome: → afecțiuni ale sistemului nervos autonom (p. 307)
- terapie de întreținere cu gimnastică medicală, ergoterapie, logopedie și utilizarea unor dispozitive ajutătoare
- gastrostomie percutană endoscopică (GPE) pentru alimentație în stadiile mai avansate ale bolii
- cateter vezical permanent sau cateterism la nevoie

Evoluție

- agravare rapidă în decurs de 1-4 ani
- după 5 ani peste 40% sunt semnificativ handicapați sau dependenți de scaunul cu rotile
- durata medie de supraviețuire 9,5 ani (2-20 de ani), independent de forma clinică

Prognostic: factori prognostici nefavorabili sunt: răspuns prost la Levodopa, deficite neurologice, importante la debut, debut la vârstă mai înaintată

2.10.1.4. *Degenerescență corticobazală [853]*

Definiție: Sindrom hipokinetic-rigid manifestat asimetric cu răspuns prost la L-DOPA și semne ale unei disfuncții corticale circumscrise

Patologie [663]

- **macroscopic**: atrofie corticală asimetrică circumscrisă în jurul lui "sulcus centralis" cu reducerea pe aceeași parte a pedunculilor cerebrali și apariția palorii în substanța neagră
- **microscopic**: pierdere de neuroni și gliază în regiunile cu neuroni tumefiați, balonați, care și-au pierdut capacitatea de colorare ("acromatici") ca urmare a unei depuneri intracelulare de neurofilamente proteice; mai pot fi afectați: neuronii circuitului striato-palido-talamic, precum și nucleii cerebeloși

Tablou clinic [681]

- **simptome sugestive**: sindrom hipokinetic-rigid manifestat asimetric cu răspuns prost la L-DOPA, apraxie unilaterală prin deficit cortical-senzorial (*alien limb* = senzația de membru străin și mișcări involuntare ale unei mâini), semne ale căilor piramidale, mai târziu distonie de fixare a brațului, mioclonii reflexe la stimuli senzitivi, paralizia supranucleară a privirii (lentoare, mișcări sacadate), disfazie
- **inițial** inabilitate motorie la un membru superior (mai rar inferior) sau dificultate la mers, rar inițial tulburări de sensibilitate integrativă, dizartrie sau bizarerii comportamentale
- **mai târziu**:
  - simptomatologie akinetică rigidă asimetrică, progresivă cu pareze centrale sau plegie izolată a membrelor
  - mioclonii reflexe și de acțiune
  - tulburări de tip parkinsonian la mers, abia răspunzând la DOPA
  - de la caz la caz distonie focală, pareză a privirii, tremor de acțiune, semne ale căilor piramidale, dizartrie
- **psihic**: demență frontală/subcorticală medie, dificultate de percepție vizual-spațială

Diagnostic suplimentar

- **EEG**: leziuni de focar controlateral față de partea mai puternic afectată clinic
- **PES**: nici un potențial gigant, cu toate că există mioclonii la stimuli senzitivi
- **IRM**: frecvent neconludent, în evoluție (seriat la 12 luni) atrofie pericentrală asimetrică, facultativ semnale nespecifice în substanța albă subcorticală
- **laborator**: neconcludent (excluderea altor boli)

Diagnostic: diagnostic clinic presupus, confirmare neuropatologică post-mortem

Diagnostic diferențial

- **boala Parkinson** (→ p. 165): răspuns la L-DOPA; lipsesc apraxia, tulburările de sensibilitate, miocloniile, semnele *alien limb*
- **boala Pick** (→ p. 155): bizarerii comportamentale evidente, demență mai accentuată, cazuri singulare diferențiabile clinic [357,433]
- **paralizie progresivă supranucleară** (→ p. 170): rigiditate axială, fără semne corticale, în stadiu avansat rezultate IRM tipice
- **degenerescență striatonigrală** (p. 172): fără simptome corticale, fără demență

Terapie: nu se cunoaște nici o terapie cauzală eficace; tratamentul miocloniilor cu clonazepam (Rivotril®)

Evoluție: spre imobilizare (rigidă) în decurs de 5-7 ani, deces prin pneumonie de aspirație

2.10.1.5. *Calcificări bilaterale striatopalidodentate (boala Fahr) [475,499,528]*

Generalităţi: sindrom parkinsonian asociat cu calcificări ale ganglionilor bazali şi nucleilor dinţaţi; forme: calcificări idiopatice sporadice (*Fahr's disease*) familiale ale ganglionilor bazali (transmise autosomal dominant sau recesiv), calcificări ale ganglionilor bazali în caz de pseudohiperparatiroidism: cca 40% dintre pacienţii cu calcificări ale ganglionilor bazali nu prezintă simptome

Patologie: calcificări ale vaselor mici fără prezenţa leziunilor aterosclerotice predominant în globul palid şi nucleul dinţat

Tablou clinic: parkinsonism rezistent la L-Dopa, atetoză, distonie, simptome cerebeloase, eventual deteriorare demenţială

Diagnostic suplimentar

- **CT**: calcificarea ganglionilor bazali şi nucleilor cerebeloşi
- **ser**: calciu, fosfor, hormon paratiroidian (modificări ca în hipoparatiroidism)
- **urină**: eliminare de fosfaţi

Diagnostic: tablou clinic şi confirmarea calficicărilor prin imagistică

Terapie: în calcificarea prin hipoparatiroidism sau pseudohipoparatiroidism: corecţia nivelului de calciu; poate conduce la îmbunătăţirea spectaculoasă a simptomelor hipokinetice-rigide

2.10.2. Boli cu mişcări voluntare

2.10.2.1. *Boala Huntington [289,299]*

Sinonime: coree, Chorea major, corea Huntington

Definiţie: boală transmisă autosomal-dominant cu modificări psihice/cognitive şi (frecvent) hiperkinezie; tulburări motorii determinate de pierderi neuronale progresive, selective, predominant localizate în corpii striaţi

Epidemiologie: prevalenţă 4-8:100000, F = M, debutul bolii de regulă între 30-40 de ani, cu extreme între decadele 1-7

Genetică [335]

- transmisie autosomal-dominantă
- **expansiune-CAG** (>35) în gena bolii Huntington (proteină citoplasmatică, probabil asociată citoscheletului) pe cromozomul 4pl6.3; cu cât este mai lungă expansiunea CAG, cu atât debutul bolii este mai precoce, penetranţă totală la expansiune CAG > 40
- **anticipaţie** (vârsta de debut scade la generaţiile următoare), cu precădere transmiterea mutaţiei prin tată

Patologie [842] atrofie globală cerebrală, accentuată în ganglionii bazali; în striat, dinspre regiunea caudală (coada caudatului) către rostral (capul caudatului) pierdere progresivă de neuroni cu gliază astrocitară, prezentă mai mult medial şi dorsal decât lateral şi ventral; pierdere selectivă de neuroni: neuronii de proiecţie ai striatului intern sunt mai puternic şi mai precoce afectaţi decât interneuronii striatali

Tablou clinic [606]

- **imagine tipică**:
  - ➢ pacient de vârstă adultă tânără cu irascibilitate evidentă, cu deteriorare psihică progresivă, tendinţă la depresie
  - ➢ mişcări involuntare bruşte, localizate iniţial distal, cu evoluţie spre generalizate, ulterior se transformă în bradikinezie progresivă şi distonie
  - ➢ tulburări progresive ale iniţiativei înţelegerii, afectivităţii şi gândirii
- **formă adultă/debut simptomatic la vârstă adultă**:
  - ➢ bizarerii psihice: iritabilitate crescândă, filtrare redusă a comportamentului social, amplificarea trăsăturilor de personalitate anterioare, depresivitate, eventual psihoze schizofreniforme
  - ➢ hiperkinezii (corea) accentuate distal, generalizate, în evoluţie amplificate spre proximal şi intervenind asupra trunchiului, cu componente athetotice şi distone
  - ➢ hipo- şi bradikinezie progresivă, disfagie, dizartrie
  - ➢ tulburări ale mişcărilor oculare: cu precădere fragmentarea mişcărilor lente cu apariţia mişcărilor sacadate, amplificate de distragere
  - ➢ demenţa, de regulă, se asociază în evoluţie cu manifestări grave şi polimorfe
  - ➢ scădere în greutate
- **formă juvenilă**: sindrom hipokinetic-rigid progresiv, frecvent cu distonie manifestă (variantă Westphal) fără hiperkinezii, lentoare manifestă sau dificultate de iniţiere a mişcărilor,

deteriorare cognitivă, importantă facultativ: crize convulsive, mioclonii
Examinare

- **"impersistență motorie"**: limba protuzionată nu poate fi menținută timp de 10 secunde
- **fenomen Gordon al genunchiului (reflex Westphal)**: după declanșarea reflexului rotulian gamba coboară mult mai lent
- **încetinirea mișcărilor sacadate ale globilor oculari**
- **manifestări deviaționale oculare**:
  - examinarea câmpului vizual prin perimetria degetelor
  - provocarea pacientului: la perceperea unei mișcări a degetului în câmpul vizual periferic, privirea se dirijează spre partea opusă la degetul imobil
  - patologic: la privirea degetului în mișcare, sacadele nu pot fi suprimate
- **test Luria**: continuu bătând consecutiv cu pumnul, muchia mâinii și mâna plană pe masă/coapsă

Diagnostic suplimentar

- **diagnostic genetic**: confirmarea expansiunii CAG (>35) în gena bolii Huntington (EDTA-sânge); posibil diagnostic prenatal
- **IRM sau CT**: "dimensiunile ganglionilor bazali" diminuate (semn tardiv, nesemnificativ)
- **PET**: reducerea fluxului sangvin, "extracției de oxigen", metabolismului glucozei și markeri ai hipofuncției neuronilor striatali (dopamin-D2-receptori etc.) (DD-coreea fără pierdere de neuroni, de ex. Sydenham)
- **ENG**: încetinire a sacadelor, erori mai multe de direcție ale sacadelor
- ***Long-Latency-Reflexe* (LLR)** cu excitarea medianului/cubitalului: LLR_2 redus în amplitudini
- **SEP**: reducerea amplitudinii complexului primar cortical (N_{20} /P_{25} sau N_1 /P_1)

Diagnostic: tablou clinic și anamneză familială (apar cazuri sporadice !), confirmate prin expansiunea CAG (>35) în gena bolii Huntington
Diagnostic diferențial
corea cu debut la vârsta adultă cu anamneză familială pozitivă: sindroame de neuroacantocitoză (→ p. 176), atrofie dento-rubro-pallido-luysianică (ADRPL), boala Machado-Joseph (= atrofie spinocerebeloasă [ASC] tip 3) (→ p. 160)

- **corea cu debut la vârstă adultă fără anamneză familială pozitivă**: diskinezie tardivă (→ p. 182), hiperkinezii induse de L-DOPA, Lupus eritematos sistemic (SLE) (→ p. 73) și sindromul anticorpilor antifosfolipidici, tulburări metabolice (deviere electrolitică, hiperglicemie, hipoglicemii recidivante, hipertireoză), corea indusă de sarcină, după bypass cardiopulmonar (*post-pump-chorea*), corea senilă idiopatică, boala Pick (→ p. 155)
- **corea cu debut înainte de 16 ani, ereditară**: nu este boală Huntington; coree benignă ereditară, tulburări infantile de metabolism (glutanacidemie tip I, metilglutaconicacidurie tip III, sindrom Lesh-Nyhan, fenilcetonurie, cistinurie, homocistinurie, Pelizaeus-Merzbacher, ș.a.), boala Wilson (→ p. 182), boala Hallervorden-Spatz (→ p. 184), distonie care răspunde la DOPA (→ p. 180), sindrom Rett, diskinezii familiale paroxistice
- **corea cu debut înainte de 16 ani, neereditară**: corea Sydenham, boli metabolice și imunologice (vezi mai sus)

Terapie

- până acum nu se cunoaște o terapie neuroprotectivă
- **alimentație hipercalorică,** consistență semisolidă mai ales în caz de tulburări de deglutiție
- **depresie**: sulpirid (de ex. Dogmatil®) 400-600 mg/zi sau alprazolam (Tafil®) 3 x 0,5 -1 mg/zi sau fluoxetin (Fluctin®) 20 mg dimineața
- **hiperkinezii:**
  - indicații: tratament rezervat (numai în situații grave care reduc semnificativ autonomia; adesea numai social, neinfluențabil funcțional; neurolepticele accentuează pierderile neuronale preexistente ale ariilor motricității voluntare sau de exprimare; hiperkineziile, în evoluție normală se renunță adesea)
  - preparate: tiaprid (Tiapridex®) 3 x 100-200 mg sau tetrabenazin (Nitoman®) x 25-75 mg (EA: depresie)
- **manifestări agresive, psihoze schizofrene**: clozapin (Leponex®) 25-150 mg; ATENȚIE: pericol de agranulocitoză → control săptămânal al hemorgamei; haloperidol

- **tulburări ale somnului**: zolpidem (Stilnox®)

Evoluție: timpul de supraviețuire după precizarea diagnosticului este în medie 15-20 de ani, deces prin complicații secundare

2.10.2.2. *Sindrom de neuroacantocitoză [86,280]*

Definiție: grupe clinic și etiologic neomogene de boli caracterizate prin combinația acantocitelor (eritrocite în formă de laur) și diskinezii progresive

Tipuri/tablou clinic

- **autosomal recesiv**: defect genetic necunoscut, probabil două forme: cu și fără anomalie de lipoproteine (Levine-Critchley)
  - ➢ tablou clinic: debut în a 2-a / a 4-a decadă cu hiperkinezii accentuate orofacial, parțial cu ticuri, dizartrie, bizarerii comportamentale (izolare socială: tendință de automutilare), în evoluție afectarea progresivă a membrelor și trunchiului (distonii), polineuropatii periferice cu evoluție ASR și atrofii musculare ale piciorului/mâinii/gambei
- **autosomal-dominant**: defect genetic necunoscut, clinic asemănător formei autosomal-recesive
- **x-cromozomial (sindrom McLeod)**; Xp21.1 mutația într-o proteină cu structura proteinelor de transport
  - ➢ tablou clinic: debut < 30 ani cu coree, frecvent cu participare orofacială, ușor deficit neuropsihic; frecvente bizarerii psihice (depresii, halucinații): grupe de antigene Kell sangvine exprimate slab în eritrocite; CK mărită în ser; miopatii discrete adesea subclinice; facultativ cardiomiopatie dilatativă

Diagnostic suplimentar

- **hemogramă:** > 4% acantocite; acantocite semnificativ mai evidențiate după diluarea 1:1 în 0,9% NaCl
- ser: **CK** mărit
- **EMG**: polineuropatie axonală
- **EKG**: tulburări de supraconducere, semne de hipertrofie (McLeod)
- imagistică: atrofia nucleului caudat și a putamen-ului

2.10.2.3. *Corea minor (Sydenham) [553]*

Definiție: boală probabil autoimună, cu precădere a copiilor, ca urmare a unei infecții cu streptococ α- sau β-hemolitic cu hiperkinezii coreice adesea sistabile după 5-15 săptămâni

Epidemiologie: incidență în scădere în țările mai dezvoltate, F: M – 2:1, pacienți mai ales de 5-15 ani

Etiologie: complicații tardive după afecțiuni streptococice (anginā, febră reumatică, endocardită; până la 6 luni după infecție), probabil în baza unei susceptibilități genetice

Tablou clinic: de regulă corea generalizată, mai rar (<20%) hemicoree sau coree focală; alte simptome neuropsihice (ara): iritabilitate crescută sau labilitate, tulburări de vorbire, idei fixe sau acțiuni ilogice

Diagnostic suplimentar

- **laborator**: titrul antistreptolisinelor (ASLO) poate fi normal
- **imagistică**: IRM, eventual creștere de semnal striat în T2; PET: reversibil, striatal, hipermetabolism al glucozei

Diagnostic clinic: nici o explorare paraclinică convingătoare

Terapie: terapie acută 3 x 1 mil. u.i. penicilină oral timp de 10 zile, apoi profilaxie cu 1 x 1,2 mil. u.i./lună timp de 5 ani; terapia simptomatică a coreei este rareori necesară (neuroleptice, tiaprid [Tiapridex®] 150-300 mg/zi, valproat (Orfiril®) 20 mg/kg/zi)

Evoluție: în mod obișnuit remisiune după 5-15 săptămâni; până la 20% recurențe, de ex. în sarcină sau în cazul administrării de contraceptive [553]

2.10.2.4. *Diskinezii paroxistice [153]*

Definiție: hiperkinezii tranzitorii apărute sub formă de crize (corea, atetoză, distonie) de diferite etiologii fără o corelație patologică sigură

Tipuri/tablou clinic [153]

- **diskinezii kinesigenice paroxistice (DKP)** = coreoatetoză kinesigenică paroxistică: prin diskinezii declanșate de mișcări voluntare, de regulă coreoatetoide și de scurtă durată (< 5 minute), unilateral sau bilateral; facultativ prodrom senzorial; crize frecvente (eventual >100/zi); debut în jurul vârstei de 20 de ani (1,5-57 ani), la pacienți cu forme idiopatice adesea înainte de 10 ani; forme familiale (afectează cu precădere bărbați) și

sporadice (fără deosebire de sex); probabil forme simptomatice în leziuni vasculare (talamus)/traumatisme/encefalită/SM/tulburări endocrine; evoluție benignă, scăderea frecvenței acceselor este posibilă după 35 de ani; foarte bun răspuns la carbamazepin sau fenitoin, răspuns bun la clonazepam

- **diskinezii paroxistice nekinesigenice (DPNK)** = coreoatetoză paroxistică distonă: diskinezii apărute spontan, declanşate nu numai prin mişcări voluntare sau efort fizic sau somn, de regulă cu caracter diston sau diston-athetoid şi de durată mai lungă (minute până la zile); frecvența atacurilor l/an-4/an, debut în jurul vârstei de 20 de ani (1-50 de ani); factori declanşatori: stres, oboseală, menstruație, alcool, cafea; facultativ prodromi (diaforeză, cefalee, flush); forme familiale, sporadice şi simptomatice (atac psihogen/migrenă/trauamtism/encefalită/MS); răspuns ponderat la medicamente, mai curând la substanțe care amplifică neurotransmiterea GABA-ergică (clonazepam); efect redus la carbamazepin sau fenitoin
- **diskinezii paroxistice declanşate prin efort fizic (DPE)**: *paroxismal exertion-induced dyskinesia*): diskinezii (distonii) după efort fizic (mers, alergat); durata crizei de la câteva secunde până la ore; frecvența: 1/săptămână -100/zi; nici un prodrom; eventual răspuns la L-DOPA sau carbamazepin
- **diskinezii paroxistice hipnogene (DPH)**: mişcări coreoatetoide în somn, durată scurtă (minute); frecvent familiale (AD)

Diagnostic suplimentar

- **EEG**: rezultat normal, fără descărcări paroxistice
- **Imagistică**: rezultat normal sau leziuni (în forme simptomatice) la nivelul striatului sau talamusului controlateral față de mişcările involuntare

Diagnostic: tablou clinic şi excluderea unei epilepsii

2.10.2.5. *Hemibalismul [864]*

Definiție: hiperkinezii localizate proximal la membre (mai ales brahial) cu amplitudine mare a mişcării ca urmare a unei leziuni a nucleului subtalamic (corpul Luys) sau a conexiunilor sale

Cauze: frecvent ischemie, mai rar compresiuni sau inflamații ale nucleului subtalamic, efect nedorit al fenitoinei sau L-DOPA

Diagnostic suplimentar: IRM sau CT cranian

Diagnostic clinic: hiperkinezii proximale accentuate unilateral; adesea debut acut

Terapie: tratament etiologic; simptomatic: clorpromazin (Propaphenin®, 75-200 mg/zi), haloperidol (Haldol®) 3-5 mg/zi

Evoluție: dependentă de cauza leziunii: de regulă (755) remisiune spontană

2.10.2.6. *Sindromul "Startle" [12,510]*

Definiție: sindrom care se caracterizează printr-o reacție de anxietate accentuată (*startle response*)

Tipuri/tablou clinic

- **sindrom primar** boală rară, adesea autosomal dominantă transmisă ca urmare a mutației în gena pentru subunitatea α a receptorului inhibitor de glicină pe cromozomul 5q [746]; în unele familii se asociază cu o pareză spastică
  - ➢ imagine tipică: tonus muscular perinatal crescut (copil rigid), care în intervalul primelor 6 luni se ameliorează mult, asociat cu o reacție de teamă manifestă, cu prag scăzut la un excitant brusc, care persistă şi care duce la rigidizare şi la cădere; tendință spre spasme bilaterale ale muşchilor membrelor inferioare
- **epilepsie *startle***: grupe definite clinic şi fenomenologic ca sindroame epileptice etiologic neomogene, la care prin stimuli neaşteptați se declanşează crize complexe parțial-motorii printr-o reacție anxioasă; descrisă în leziuni cerebrale difuze, sindrom Down, deficit de hexosaminidază, sindrom Sturge-Weber
- **forme simptomatice** în sindromul Stiffman (→ p. 123), sindromul Tourette (→ p. 186), boala Creutzfeldt-Jakob (→ p. 108), boala Tay-Sachs, malformația Arnold-Chiari (→ p. 201) sau alte leziuni ale cervicomedularelor

Tablou clinic

- ***startle-response***: model de reacție psihologic, declanşabil prin excitanți senzoriali neaşteptați (cu precădere acustici)
- **reacție motorie**: închiderea rapidă (30-40 ms) reflexă a ochilor, poziție de apărare a corpului şi extremităților (flexie)

Diagnostic suplimentar

- **diagnosticul genetic**: hiperekplexie, confirmarea unei mutații în gena-glicin-receptor (EDTA-sânge)
- **EEG** în epilepsia anxioasă: potențiale tipice crizelor convulsive

- **imagistică:** în hiperekplexie rezultat normal, în epilepsia *startle* leziuni în funcţie de afecţiunea de bază

Terapie

- **sindrom primar**: clonazepam (Rivotril®) în doză mică (0,1 mg/kg corp)
- **epilepsie Startle**: terapie anticonvulsivantă cu clonazepam (Rivotril®) sau carbamazepin (de ex. Tegretal®)

2.10.2.7. *Sindromul picioarelor neliniştite (SPN) [178]*

Definiţie: nelinişte motorie cu tulburări de sensibilitate ale ambelor gambe (arsuri, mâncărimi etc.) care apar cu predilecţie în timpul repausului nocturn, cu debut prin necesitate de mişcare şi perturbarea somnului

Epidemiologie prevalenţă la toate popoarele; cca 5% mai frecvent la vârsta mijlocie

Etiologie/clasificare [582]

- **SPN idiopatic** (cca 2/3 din cazuri) fără polineuropatie, în cca 90% familial (autosomal-dominant)
- **SPN neuropatic**: (cca 1/3 din cazuri) cu polineuropatie (eventual subclinică), în cca 10% familial: în caz de insuficienţă renală, dializă, deficit de fier, polineuropatie amiloidotică

Boli asociate: mişcări periodice ale picioarelor în somn (PLMS) (p. 178)

Criterii diagnostice [847]

- necesitatea mişcării extremităţilor, mai ales a gambelor
- asocierea neliniştii motorii cu parestezii sau dizestezii
- agravarea simptomelor în repaus şi ameliorare prin mişcare
- apariţia iniţială, respectiv accentuarea simptomatologiei noaptea
- lipsa unei nelinişti ce afectează "viscerele" sau tot corpul
- fără administrarea timpurie a antagoniştilor dopaminergici

Tablou clinic: pacient tipic: persoană de vârstă mijlocie care acuză astenie diurnă accentuată şi tulburări de inducere a somnului, prin necesitatea de mişcare şi tulburări de sensibilitate ale gambelor (furnicături, arsuri), care apar în repaus (şedere şi culcare) numai noaptea; necesitatea mişcării poate fi suprimată, dar indică o tensiune internă crescută şi disforie

Diagnostic suplimentar

- **examinare de laborator nocturnă cu polisomnografie**: numărul seriilor de mişcări cu trezire (Index arousal); PLMS-index > 5 patologic
- **laborator**: excluderea diabetului zaharat, uremiei, anemiei, deficitului de acid folic-B12-fier-magneziu
- **neurografie/EMG:** evidenţierea unei neuropatii

Diagnostic: tablou clinic după excluderea altor cauze

Diagnostic diferenţial: acatisie (după neuroleptice, nelinişte a întregului corp), crampe nocturne, dureri în caz de afecţiuni prin obstrucţie arterială sau varice, sindrom *burning-feet* în polineuropatii, sindrom *painful-legs-moving-toes*, crampe nocturne gambiere

Terapie

- **scop**: îmbunătăţirea calităţii somnului prin reducerea reacţiilor de trezire
- **dopaminergice**, eventual administrarea seara a unui preparat neretard şi a unuia retard; pierderea acţiunii în decurs de aproximativ 2 ani la cca 1/3 dintre cazurile familiale, mai rar în cazuri neuropatice

L-DOPA cu moderator periferic de decarboxylase (Nacom Retard®, Madopar depot®) 100-600 mg/noapte [*181*]

- ➢ antagonişti dopaminergici: de ex. bromocriptin (Pravidel ®) 2.5-7,5 mg; agonişti cu timp de înjumătăţire lung (de ex. pergolid [Parkotil®] 0,5-1 mg sau cabergolin (Carbaseril®) 0,25-1 mg
- **opioide** în cazul ineficienţei medicaţiei dopaminergice (codein [de ex. Codipront®] 30-100 mg/zi; dextropropoxifen [Develin Retard®] 150 mg)

Evoluţie: agravare; remisiunile spontane sunt rare; de regulă se constată un răspuns bun la dopaminergice; agravările în timpul sarcinii sunt frecvente

2.10.2.8. *Mişcări periodice ale picioarelor în somn* (periodic leg movements in sleep, PLMS)

Etiologie: neclară

Boli asociate: *restless legs-sindrom* (→ p. 178), narcolepsie (→ p. 152), sindromul apneei în somn, alte tulburări ale somnului

Tablou clinic

- **mişcări stereotipe**, frecvent ale membrelor inferioare, cu precădere ale piciorului şi degetului mare, parţial ca urmare a flexiunii coapsei, genunchiului şi articulaţiei tibiotarsiene
- **ritm** la intervale de 20-40 secunde până la ore, legate de faza REM de somn
- **fragmentare secundară a somnului** prin efect arousal

Diagnostic suplimentar: polisomnografie
Diagnosticare: anamneză incertă, tulburare de somn
Diagnostic diferenţial: polineuropatie, *restless-legs-sindrom* (→ p. 178)
Terapie: la asociere cu *restless-legs-sindrom* preparate L-DOPA şi antagonişti dopaminergici

2.10.2.9. *Distonii*

Definiţie

- contracţii musculare prelungite care imprimă membrelor şi/sau trunchiului o postură anormală (distonie tonică) sau – la contracţii repetitive – care conduc la mişcări distone (distonie fazică)
- **extindere**: poate interesa întreg corpul (formă generalizată) sau poate fi limitată la o regiune (formă focală)
- **caracteristic**: ameliorarea simptomelor prin trucuri senzoriale ("gesturi antagoniste")

Fiziopatologie: contracţii excesive ale muşchilor antagonişti în timpul mişcărilor voluntare cu contracţii în muşchii inactivi d.p.d.v. fiziologic şi spasme ale contracţiei spontane, probabil tulburare supraspinală a inhibiţiei reciproce fiziologice (modulaţie descendentă defectuoasă de inhibiţie reciprocă prin tulburări funcţionale ale ganglionilor bazali, ca urmare a unor leziuni în zona striato-palido-talamică)
Clasificare: după etiologie: primare (idiopatice) şi secundare (simptomatice); după distribuţia topică: focale (limitate la o regiune a corpului), segmentale (limitate la 2 regiuni învecinate ale corpului), multifocale (limitate la 2 regiuni diferite ale corpului), pe un hemicorp, generalizate

2.10.2.10. Distonie generalizată/distonie de torsiune (DT) [181]

Generalităţi: distoniile generalizate sunt de regulă primare, frecvent familiale şi apar cu precădere la copii
Anatomo-patologie: fără rezultate concludente; disfuncţie fără substrat morfologic identificat
Tablou clinic

- **formă autosomal-dominantă (DT1):**
  - legat de cromozomul 9q34: mutaţie (deleţie a 3 perechi de baze), în gena Torsin-A, a unei gene cu funcţie necunoscută din familia *heat-schock*-proteinelor [595], penetrantă incompletă (<30%), în toate grupele etnice, sunt afectate o parte dintre evreii ashkenazi; debut în jurul vârstei de 10 ani (4-43 ani), frecvent cu distonie axială, generalizare de regulă în decurs de trei ani [410,507]
- **formă autosomal-recesivă (DT2):**
  - fără o localizare cromozomială; cu precădere la evreii ashkenazi
  - debut în copilărie sau adolescenţă (vârsta medie: 15 ani), frecvent cu distonie a mâinii sau piciorului; concentraţii patologice de noradrenalină şi serotonină în anumite regiuni cerebrale (post-mortem)
- **formă x-cromozomial-recesivă (DT3) = tip Philippino (Lubag):**
  - cuplaj cu Xq 12-13.1; frecvent în Filipine
  - debut în jurul vârstei de 35 de ani; (12-56 de ani), frecvent cu distonie cranio-cervicală; cu cca 36% se adaugă şi sindrom parkinsonian [873]
- **altele**: DT4 autosomal-dominant; forme sporadice

Diagnostic suplimentar

- **laborator**: excluderea B. Wilson (→ p. 26)
- **imagistică**: excluderea leziunilor structurale

Diagnosticare clinică
Terapie

- numai ameliorări moderate
- **farmacoterapie**: încercare de monoterapie cu L-DOPA sau agonişti dopaminergici (cu succes la distonii sensibile la L-DOPA; vezi acolo)
  - trihexpfenidil (Artane®) în doze mari; doză medie 40 (!) mg (5-120 mg) [95]
  - baclofen (Lloresal®) în doze mari: doză medie 90 mg (40-180 mg) [256]
  - altele: carbamazepin (Tegretal ®), clonazepam (Rivotril®), tetrabenazin (Nitoman®)

- terapie triplă: trihexifenidil, tetrabenazin, neuroleptice (haloperidol, clozapin)
- operaţie stereotactică: talamotomie (VL) cu succes în cazuri individuale, frecvent efect întârziat [798]

Evoluţie: progredientă

2.10.2.11. *Distonii sensibile L-DOPA (Segawa) [575,735]*

Definiţie: reducerea capacităţii de sinteză a dopaminei, care se manifestă în special la fetiţe cu tulburări de mers şi distonie a membrelor inferioare

Genetică: transmisie autosomal-recesivă, cromozom 14q22.1-2; mutaţii punctuale în GTP-ciclohidrolase I[339]

Frecvenţă: 5-10% dintre toţi pacienţii cu distonie primară

Fiziopatologie: mutaţie în gena GTP-ciclohidrolasa I (enzima ce determină cadenţa sintezei tetrahidrobiopterinei) conduce la deficit de tetrahidrobiopterin (THB) (cofactor al tirozinhidroxilazei, enzimă ce determină ritmul sintezei de dopamină), care conduce în final la o diminuare a sintezei de dopamină; oscilaţiile zilnice se explică probabil prin consum mărit de THIB la activitate; reactivitate mai mare GTP-ciclohidrolase la bărbaţi, la femei mai frecvent simptomatic

Patologie: reducerea imunoreactivităţii la tirozină în striat ca rezultat al unor tulburări ale aferenţelor dopaminergice la un număr normal de celule din substanţa neagră compactă (celule adesea hipopigmentate) fără alte manifestări cerebrale concludente

Tablou clinic

- **imagine tipică:** fetiţă (6 ani, 1-16 ani), care dezvoltă treptat o dificultate la mers şi la care se constată o distonie a membrelor inferioare, cu extindere (la toate membrele), ce se amplifică seara semnificativ, iar după repaus este mai puţin manifestă; în evoluţie este posibilă dezvoltarea unui sindrom hipokinetic-rigid; ameliorarea tuturor simptomelor cu doze mici de L-DOPA fără pierderea efectului şi fără fluctuaţii chiar după tratament îndelungat (de decenii)
- **simptome**: poziţie anormală a piciorului (equinovarus), mers stepat; instabilitate posturală, tendinţă de cădere; poziţie în extensie (striată) a degetelor piciorului (extensie dorsală a degetului mare spontan după stimulare plantară); distonie axială (doză amplificată de lendenlor, scolioză, retro-/torticollis) > distonia picioarelor > distonia braţelor; fără distonie generalizată gravă; facultativ bradikinezie, hipomimie, rigiditate cu fenomen de roată dinţată, rar tremor de repaus, rar spasme oculogire

Diagnostic suplimentar

- **laborator**: ser, urină: excluderea B. Wilson (→ p. 181)
- **CT, IRM, F-DOPA-PET**: rezultate normale (excluderea altor cauze)
- **LCR**: scăderea acizilor-terahidrobiopteric- şi hidroxivanilic (HVA)

Diagnostic diferenţial

Diagnosticare: presupunere prin tablou clinic şi efect de L-DOPA, confirmare prin mutataţie sau reducerea activităţii ciclohidrolasei I-GTP

Terapie: L-DOPA (Madopar®/Nacom®) nu mai mult de 400 mg L-DOPA/zi; efect total după puţine zile, uneori chiar abia după luni

Evoluţie: progresivă, dar total reversibilă sub tratament L-DOPA; speranţă de viaţă normală

2.10.2.12. Distonii focale/segmentale

Blefarospasm; distonie oromandibulară; sindrom Meige; distonie spasmodică, distonie de stridor; torticolis spasmodic; distonie a mâinii indusă de acţiune (crampa scriitorului) [744]; alte forme: crize oculogire, opistotonus, distonie crurală

Genetică: de regulă sporadică, mai ales în familii cu torticolis (DT 7) transmis autosomal-dominant cu locusul pe cromozomul 18p [449]

2.10.2.13. Blefarospasm

Tablou clinic: contracţie tonică unilaterală sau bilaterală a pleoapelor, provocată de efort, lumină clară, vânt

Tipuri

- **I**: tip clonic
- **II**: tip tonic
- **III**: tip de inhibiţie a ridicătorului; la cererea de deschidere a ochilor, pacienţii pot provoca cutele frontale (prin contracţia musculaturii) fără a putea deschide ochii [183]

- *Diagnostic diferențial*: boli oftalmologice (iritație locală, albinism, degenerare tapetoretiniană), miotonie, miastenie oculară (→ p. 298), spasm hemifacial, tetanos (→ p. 102), akinezie, ticuri, stereotipuri, închiderea psihogenă a pleoapelor, apraxie a deschiderii pleoapelor

Diagnostic clinic

Terapie: toxina botulinică A [184]

2.10.2.14. *Distonie oromandibulară (sindrom Meige)*

Sinonim: sindrom Brueghel

Definiție: blefarospasm idiopatic și distonie oromandibulară cu debut la vârstă adultă

Terapie: toxina botulinică A, trihexifenidil (Artane®)

2.10.2.15. *Torticolis spasmodic [353]*

Etiologie

- **necunoscută**
- **ereditară**: în unele familii torticolisul se transmite autosomal-dominant (DT7) cu localizare pe cromozomul 18p [449]
- **simptomatic** în b. Wilson, alte leziuni ale ganglionilor bazali, siringomielie, lupus eritematos, borrelioză

Boli asociate

- **tremor esențial**: tremor parțial al capului cu ani înainte de apariția torticolis
- **distonii ale altor segmente**
- **boli ale tiroidei** (guşă nodulară, tiroidită), coincidență la femei 25%

Fiziopatologie: lezare neclară în putamen → eliminarea moderării activității tonice contraversive a palidumului

Tablou clinic: Torti-, Latero-, Retro-, Anterocollis; torticolis tonic "mioclonic", torticolis cu tremor asociat; în stadiul incipient adesea cu schimbare de direcție

Examinare

- "**gesturi antagoniste**": punerea mâinii pe fața/partea corpului neafectată pentru reducerea torticolisului
- **fenomen de contrapresiune,** presiunea împotriva mișcării de rotație conduce la reducerea distoniei
- **reflex de descărcare**: întoarcerea pasivă rapidă a capului în direcția torticolisului în poziția culcat conduce la contracția ulterioară lentă, neintenționată a M. sternocleidomastoidian (diston)

Diagnostic suplimentar: cupru seric și ceruloplasmină pentru excluderea unei B. Wilson (→ p. 26), IRM

Diagnostic diferențial: poziția compensatorie oblică a capului în cazul parezei de n. trohlear, nistagmus pendular congenital (→ p. 23), tumori ale ventriculului IV și ale joncțiunii craniocervicale, tremor esențial al capului, caput obstipum (fibrozarea unui M. sternocleidomastoidian), tulburări ale joncțiunii craniocervicale (→ p. 202), sindrom radicular cervical, sindrom Sandifer (reflux gastroesofagial; la copii)

Terapie

- **alegerea 1**: toxină botulinică A (> 60% eficiență, începutul eficacității după 1-6 zile, maximum de eficacitate după 3-16 zile, durata efectului 8-60 de zile) [354]
- **alegerea 2**: anticolinergice, blocanți de receptori dopaminergici (de ex. haloperidol)
- **alegerea 3**: încercare cu baclofen, diazepam, carbamazepin
- **chirurgical**: denervare periferică selectivă după Bertrand (neurotomie distală a trunchiurilor N. accesor către M. sternocleidomastoidian și de la rădăcinile dorsale Cl până la C6)

Evoluție: recidivantă, remisiuni spontane (10-23%)

2.10.2.16. *Distonii secundare (simptomatice)*

Frecvență: cca 20% dintre toate distoniile; în distonia generalizată este demonstrabil la cca 45%, la distonii cu debut în copilărie în cca 30%

Etiologie: (privire generală la [351]) induse de medicamente (+ diskinezii tardive), boli neurodegenerative cu participarea ganglionilor basali, tulburări metabolice (de ex. B. Wilson), boli inflamatorii și vasculare ale SNC, tumori ale SNC, traumatisme (craniene sau extracraniene)

Indicații asupra unei distonii secundare

Diagnostic suplimentar

- **test screening** pentru confirmarea bolilor metabolice, inflamatorii şi vasculare
- **CT sau IRM** pentru confirmarea modificărilor vasculare, atrofice, compresive sau inflamatorii

2.10.2.17. *Diskinezie tardivă [768]*

Definiţie: mişcări persistente anormale neintenţionate care apar în legătură cu un tratament mai îndelungat cu neuroleptice sau întreruperea neurolepticelor după un tratament îndelungat
Etiologie: tratament de lungă durată cu neuroleptice
Clasificare: diskinezie oro-buco-linguală tardivă, distonie tardivă, acatisie tardivă
Factori predispozanţi: vârstă mai înaintată, sex (F > M), diagnostic (psihoze afective > schizofrene)
Fiziopatologie: neclară; se discută o hipersensibilitate striatală la receptori dopaminergici, o eliberare întârziată de neuroleptice din legătura neuromelaninei în substanţa neagră, precum şi o formare redusă de GABA- şi opiacee în teritoriul sistemului de proiecţie al ganglionilor bazali
Tablou clinic: diskinezii cu precădere ale limbii, buzelor, capului, trunchiului
Terapie

- **prevenire**: indicaţie strictă pentru neuroleptice
- **tratament simptomatic**. neuroleptice atipice, de ex. pimozid (Orap) sau clozapin (Leponex®), tetrabenazin (Nitoman®), reserpin; clonazepam (Rivotril®); verapamil (de ex. Isoptin®), nifedipin (de ex. Adalat®)

2.10.2.18. *Boala Wilson [876]*

Sinonime: degenerare hepatolenticulară, pseudoscleroză Westphal-Strumpell
Definiţie: boală autosomală recesivă cu bilanţ pozitiv de cupru ca urmare a deficienţelor unei molecule de transport a cuprului, care conduce la lezarea ficatului (ciroză), ganglionilor bazali (distonie, tremor, sindrom akinetic-rigid) şi cerebel (ataxie), care pot fi evitate prin tratament instituit la timp
Epidemiologie: prevalenţă: heterozigoţi 0,2-0,5%, homozigoţi 0,28 la 100000; F = M; numai foarte rar înainte de 6 ani şi după 40 de ani
Genetică: autosomal-recesiv; cromozom 13ql4.3; mutaţii a ATP-asei transportatoare de cupru (gena-ATP7B); tipul mutaţiei (deleţie, mutaţie punctuală; în momentul de faţă se cunosc peste 25) [806] precizează gravitatea bolii. Mutaţiile care conduc la pierderea expresiei ATPase se exteriorizează la vârstă timpurie ca o boală de ficat; cele care conduc la o reducere ponderată a activităţii ATPase se manifestă mai tîrziu cu simptome neuropsihiatrice
Patologie: în SNC: în cazul unei boli care avansează rapid: cavitaţie/necroze celulare în putamen şi globus pallidis, în cazul evoluţiilor cronice apare o culoare maronie şi scleroza acestor structuri
Fiziopatologie: metabolism perturbat al cuprului (bilanţ pozitiv de cupru) pe baza unui defect al enzimei transportoare cu excreţie biliară redusă şi încorporare redusă de cupru în ceruloplasmină → creşterea C^{++} liber în ser → efecte toxice datorită cuprului liber sau proteinei-Cu^{++} şi depuneri de cupru în ficat, SNC, rinichi (leziuni tubulare), oase (osteoporoză, artropatie)
Tablou clinic [706,876]

- **debut**: la copii, adolescenţi şi adulţi tineri (până la 40 de ani); la debutul bolii între 5-20 ani, importante simptome hepatice pe lângă cele neurologice; la debutul bolii între 20-40 de ani, simptome neurologice şi psihiatrice progresive
- **hepatopatie** (cronică sau acută) cu icter, hepatosplenomegalie, tromocitopenie, tendinţa spre hemoragii (nu este obligatorie)
- **simptomatologia oculară:** inel corneal Kayser-Fleischer (depuneri de cupru în membrana Descemet pe limbusul corneii – constant pacienţii cu simptome neurologice prin b. Wilson), cataracta prin cupru (cataractă solară)
- **simptome neurologice**: dizartrie, disfagie, tremor de repaus şi de intenţie, distonie, semne ale căilor piramidale, parkinsonism
- **simptome psihiatrice**: psihoze, tulburări de comportament, hematurie, proteinurie, acidoză tubulară renală, afecţiuni ale articulaţiilor
- **alte simptome**

Diagnostic suplimentar

- **laborator:**
  - coeruloplasmin (<200 mg/1); ATENŢIE: la 5% dintre pacienţii cu boală Wilson nivelul de ceruloplasminä este peste 200 mg/l (desigur ceruloplasmina patologică)
  - Cu^{++} în ser liber mărit (>15µg/dl)
    - ATENŢIE: Cu^{++} total în ser micşorat (<12µmol/l) în afară de fazele de hemoliză acută
    - calculul Cu^{++} liber în ser: diferenţa dintre Cu^{++} total în ser (în µg/dl) şi 3 x ceruloplasmina în ser (în mg/dl)
  - Cu^{++} în urină (urina de 24 de ore) crescut (>100 (µg/zi)
  - biopsia ficatului: conţinutul de Cu^{++} în ficat puternic mărit (>250 (µg/g greutate uscată)
  - confirmarea mutaţiei (în sânge-EDTA)
- **examinare cu lampa cu fantă:** inel Kayser-Fleischer; poate apărea şi la alte afecţiuni ale ficatului
- **IRM:** cca 50% neconcludent; în putamen creşterea semnalului în T2 (glioza) alături de reducere de semnal (Cu^{++}); în GP reducerea semnalului (Cu^{++}); frecvent atrofie a mezencefalului cu creştere de semnal în "Tegumentum" (*face of the giant panda*); facultativ atrofie cerebrală (20%)

Diagnosticare: clinic cu confirmarea unui bilanţ pozitiv de cupru (cupru mărit în ser, reducere disproporţională de ceruloplasminä în ser şi cupru total în ser, eliminare mărită de cupru în urină şi depuneri de cupru în ţesuturi, de ex. sub formă de inel Kayse-Fleischer, eventual confirmarea mutaţiei în gena ATP7B

Terapie

- **dietă săracă în cupru**
- **terapie medicamentoasă:**
  - principii: medicamente care măresc eliminarea renală a cuprului (D-Penicillamin, trietine = Triethylene Tetramine Dihydrochlorid, Dimercaprol), reducerea absorbţiei de cupru (acetat de zinc), mobilizarea cuprului din spaţiul intracelular corelat cu o reducere a absorbţiei (Tetrathiomolybdat)
  - terapie standard pentru pacienţii simptomatici şi presimptomatici: terapie iniţială cu chelator
  - pacient bolnav acut cu simptome neurologice: Tetrathiomolybdat (terapie experimentală: 30 mg 3 x 1)
  - substanţe: penicillamin şi zinc au acelaşi efect, zincul fiind mai sărac în efecte secundare [139]
    - Zinc-Acetat 50 mg cu o oră înainte sau după masă
      - controlul terapiei: excreţii descrescătoare de cupru în urina de 24 de ore (< 125 µg); nivelul de zinc în plasmă (1500-3000jig/1)
    - Penicillamin: 500 mg 2 x 1 + 25 mg vitamina B6/zi (din cauza efectului anti-peroxidază a penicillaminei) + 20 mg prednison (din cauza efectelor secundare alergice, cca 2 săptămâni)
      - efecte secundare acute: febră, leucopenie, trombopenie, proteinurie; iniţial poate conduce la creşterea sau înrăutăţirea simptomelor neurologice
      - efecte secundare cronice: granulocitopenie, lupus, sindrom Goodpasture, miastenia gravis, artralgii
      - control: creşterea eliminării de Cu^{++} în urină (3-5 ori); bilanţ negativ de cupru, cupru liber în ser <200 µg/1
      - alte controale: temperatura, tensiune arterială, analiza urinei la 1-2 zile

Penicilinamina şi cuprul au acelaşi efect, dar zincul are mai puţine efecte secundare [139]

- Trientine: alternativă la intoleranţa penicilliaminei, începând din 1985 aprobată de FDA, până acum neexistând în Germania; 600 mg 3 x 1
  - terapie de întreţinere toată viaţa cu zinc, peniciliaminä sau trientine

Evoluţie

- **forma juvenilă:** evoluţie fără tratament 5 până la 7 ani; deces prin hemoliză intravasculară
- **forma adultă:** netratată are o evoluţie cronică de peste 10-40 de ani; la un tratament instituit de timpuriu şi consecvent pot fi evitate manifestările simptomatice, de aceea trebuie cercetaţi toţi membrii familiei pacientului cu b. Wilson

2.10.2.19. *Distrofie neuroaxonală coreoatetozică (boala Hallervorden-Spatz) [276,352]*
Definiţie: boală definită patologic anatomic prin depuneri de fier în "Globus pallidus" (GP), "Substantia nigra" (SN) şi "Nucleus ruber", precum şi distrofii axonale, simptome de deficit motor
Etiologie: sporadic şi familiar (autosomal-recesiv ?)
Anatomo-patologie: macroscopic coloraţie roşie-maronie ("ca rugina") a GPm şi SNpr; microscopic gliozã, pierderi de mielinã cu tumefieri axonale (globulare) şi uşoarã depopulare neuronalã; depunere excesivã de fier şi neurmelaninã în GP şi SN
Tablou clinic

- spectru larg de simptome
- **copii sau tineri**: debut < 20 de ani, de regulă între 7-12 ani; durată medie a bolii 11 ani (8-18); debut cu dificultăţi la mers sau distonia piciorului la 90%, cu bizarerii psihice 10%, tulburări de mişcare (distonie 55%, coreoatetoză 45%, tremor 36%) cu creşterea rigidă a tonusului muscular (75%) şi retardare sau demenţă progresivă (80%) şi hiperreflexie (55%); retinită pigmentară sau atrofie optică
- **adulţi** sindrom Parkinson-Plus (+demenţă, + hiperreflexie, + distonie)

Diagnostic suplimentar

- **IRM**: în imaginile T2 "semne de ochi de tigru" (hiperintensitate centrală de semnal [gliozã] împreunã cu diminuarea semnalului în "Globus pallidus"); hipointensitate în "Substantia nigra" şi în "Nucleus ruber" (depuneri de fier)
- **laborator**: excluderea B. Wilson; facultativ akanthocitoză (→ p. 176)

Diagnostic sigur: numai neuropatologic; presupus: clinic şi IRM
Terapie

- fără terapie cauzală cunoscută; chelator de fier precum Deferoxamin fără efect
- **hipokinezie**: L-DOPA, selegilin
- **hiperkinezie**. trihexifenidil (Artane®)

2.10.2.20. *Tremor esenţial [28,339]*
Definiţie: noţiune generică pentru forme idiopatice, izolate de tremor (infantile, juvenile, adulte, senile)
Etiologie: cca 60% familiar cu transmitere dominant-autosomală; localizate pe cromozomul 3q13 [268] şi 2p25 [314]; probabil nici o asociaţie cu B. Parkinson
Tablou clinic

- tremor de poziţie şi (mai puţin manifest) tremor de acţiune, mai rar şi tremor de repaus
- frecvenţă de 6-8 Hz (4-10Hz); la persoane în vârstă 5-6 Hz; tendinţă de descreştere a frecvenţei cu creşterea duratei bolii
- ameliorare la cantităţi mici de alcool la cca 50% dintre pacienţi, creştere la încărcare psihică
- frecvent sunt afectate capul, bărbia, vocea

Diagnostic diferenţial

- **tremor fiziologic/tremor fiziologic amplificat**, tremor izolat de joasă amplitudine şi frecvenţă înaltă (10-12 Hz), care apare în condiţii de sprijin
- **tremor parkinsonian**: adesea şi tremor de poziţie (frecvent ceva mai lent); combinaţie cu tremor de repaus şi akinezie/rigiditate pledează pentru B. Parkinson (→ p. 165)
- **tremor ortostatic**: tremor al extremităţilor inferioare, cu frecvenţa de 13-18 Hz care apare numai în ortostatism şi la inervaţie de sprijin şi conduce la o gravă nesiguranţă, cu frecvente dezechilibrări şi căderi
- **tremor cerebelos**: tremor intenţional cu amplitudine în creştere ca urmare a unor boli cerebeloase; frecvenţă joasă (2-5Hz); greu influenţabil cu medicamente; eventual încercări cu Isoniazid 600-1200 mg/zi, Carbamazepin (400-600 mg/zi); talamotomie stereotactică în Vim
- **mioritmie**: tremor lent de repaus, sprijin şi acţiune (1-4,5Hz) în leziuni ale nucleului roşu şi ale talamusului
- **sindrom rabitt**: tremor al musculaturii periorale (cu precădere al buzelor) ca simptom al unui sindrom akinetic-rigid indus de medicamente sau izolat la persoanele în vârstă

Diagnostic

- **clinic, aşezat cu analiza poligrafică a tremorului**
- **tremor esenţial sigur**: tremor de sprijin vizibil, monosimptomatic (± tremor de acţiune) cu progres lent timp de minim 5 ani şi tară familială la excluderea cauzelor medicamentoase, endocrine sau altele

Terapie

- **propranolol** (de ex. Dociton®): doza zilnică 80-180 (240) mg/zi în trei doze individuale; dozare treptată cu 3 x 10 mg; renunțare lentă pe parcursul unei săptămâni
- **primidon** (de ex. Mylepsinum®, Liskantin®): început treptat cu doze foarte mici (de ex. 1 ml (cca= 30 mg) Liskantin-sirop) seara, creștere lentă a dozei de seară până la max. 250 mg eventual doze suplimentare dimineața și la prânz
- **operatie stereotactică** (talamotomie) la o manifestare puternică și afectare

Evoluție: progredientă frecvent lentă, la evoluții de mulți ani apar frecvent amplitudini ale manifestărilor neplăcute

2.10.2.21. *Mioclonii*

Definiție: mișcări neintenționate apărute brusc, cu durată scurtă prin contracții musculare active (mioclonii pozitivi) sau prin inhibarea contracțiilor musculare (mioclonii negativi Asterixis)

Etiologie/clasificare

- clinic, în funcție de mușchii afectați, pot fi focale, multifocale sau generalizate; după sediul leziunilor (localizabil prin examinări suplimentare electrofiziologice), pot fi corticale, subcorticale și spinale; după etiologie, în funcție de examenele suplimentare corespunzătoare
  - **mioclonii fiziologice**: frica de adormire/trezire (*startle reaction*)
  - **mioclonii esențiale** (autosomal-dominant sau sporadic)
  - **epilepsie cu mioclonii**: epilepsie mioclonică progresivă (→ p. 158)
  - **mioclonii simptomatice:**
    - mioclonii posthipoxice: sindrom Lance-Adams (→ p. 185)
    - în boli neurodegenerative (boala Wilson → p. 182, boala Huntington → p. 174, Creutzfeldt-Jakob → p. 108, boala Alzheimer → p. 152, paralizie supranucleară progresivă → p. 170, atrofie multisistemică → p. 172), degenerare cortico-basală (→ p. 173)
    - în boli inflamatorii ale SNC (panencefalită subacută sclerozantă, encefalită herpetică → p. 81, encefalite [în oreion, Coxsackie, HIV], lues → p. 100)
    - în encefalopatii metabolice (hepatică, renală) (→ p. 217)
    - în encefalopatii toxice (brom, bismuth, metale grele, DDT, cocaină, LSD, canabis, stricnină, opiacee, L-DOPA, triciclice, I-MAO, litiu, penicilină, cefalosporină)
    - în encefalopatii prin factori fizici (insolație, traumatism de decomprimare-comprimare
    - în leziuni focale SNC (tumori, traumatisme, ischemii; leziuni olivo-dentato-rubrice: mioclonia vălului palatin)

Tipuri

	Cortical	Subcortical	Spinal
Durata activității EMG	10-50ms	>100 ms	> 100 ms
Distribuție	accentuat focal, distal sau multifocal	generalizat	segmental sau focal
Dependență de excitant	declanșat de excitant sau de mișcare	spontan	spontan, adesea ritmic
Potențial EEG corelat	+ (înainte de tresărirea mioclonică)	-	-
PES uriaș (amplitudine >12 HV)	+	-	-

Diagnostic suplimentar

- **PES median**: potențiale gigante în mioclonii corticale
- ***backward averaging***: înregistrare și analiză spectrală a EEG înainte de apariția mioclonilor pe EMG pentru confirmarea unei corelații cu miocloniile corticale

Terapie: valproat (de ex. Orfiril®) și/sau clonazepam (Rivotril®), eventual în combinație cu piracetam (Nootrop®) sau fluoxetin (Fluctin®); mioclonus esențial vezi mai jos

2.10.2.22. *Sindrom Lance-Adams [431]*

Etiologie: leziuni hipoxice ale creierului

Leziuni: difuze sau locale în nucleul subtalamic, nucleii rafeului median, talamus

Tablou clinic [431]

- **mioclonii** generalizate, limitate regional sau segmental, în mușchii afectați sincron, provocate prin excitații somatosenzitive, mișcări voluntare și involuntare (de ex. căscat)
- **asterixis** (= pauze de inervație > 100 ms) →căderi
- **facultativ**: ataxie cerebrală

Terapie: piracetam (Nootrop®) înalt dozat (până la 10g/zi); clonazepam, acid valproic, primidon

2.10.2.23. *Mioclonie esențială [189]*

Genetică: parțial cu transmitere autosomal-dominant

Tablou clinic

- **debut** în copilărie
- **mioclonii segmentale**, suprimate prin alcool
- facultativ ușoară ataxie cerebrală

Terapie: anticolinergice (trihexifenidil [Artane®] 40-60 mg/zi), eventual tetrabenazin (Nitoman®), benzodiazepine, propranolol

2.10.2.24. *Ticuri*

Definiție: boală a ticurilor cronică, de cauză probabilă genetică, clinic caracterizată prin mișcări (musculare) coordonate involuntar, apărute periodic (ticuri motorii) sau exteriorizări vocale (ticuri vocale)

Clasificare

- **ticuri simple**: sunt atinse numai câteva grupe musculare (clipit, a face cu ochiul, a încrunta fruntea, a da din cap, a da din umeri, a drege glasul, a tuși etc.)
- **ticuri complexe**: corespund seriilor de mișcări coordonate (a plescăi, a lega, ecopraxie; a geme, coprolalie, ecolalie, palilalie)
- **ticuri primare** (frecvent): ticuri fără o boală de bază/secundară
- **ticuri secundare** (rar): alte boli neurologice (neuroacantocitoză, B. Huntington, corea minor, intoxicație-CO)

2.10.2.25. *Sindromul Gilles de la Tourette [421]*

Definiție: boală a ticurilor cronice, probabil cu bază genetică; caracterizată clinic prin apariția mai frecventă a ticurilor multiple motorii sau vocale, asociate cu bizarerii comportamentale

Etiologie: frecvent genetic (autosomal-dominant cu penetranță incompletă), rar ca boală secundară a ticurilor

Epidemiologie: prevalență 3-5/10.000 la tineri, descreşte cu înaintarea în vârstă la 0,5/10000; prima manifestare în medie la 7 ani (90% 2-15 ani). băieți: fete = 4:1

Criterii diagnostice: debut înainte de 21 de ani, apariția de multiple ticuri motorii/vocale în evoluție, frecvente timp de cel puțin 1 an, ticuri primare în antecedente

Tablou clinic

- **imagine tipică:** băiat la vârstă şcolară, care dezvoltă mai întâi ticuri simple motorii şi vocale în zona feței (mai târziu şi în alte părți), care mai târziu se pot extinde spre ticuri complexe; ticul este de regulă precedat de o senzație subiectivă de tensiune; ticurile pot fi suprimate intenționat; asociate cu reprezentări/idei fixe sau alte bizarerii comportamentale (*disruptive behaviour*); anamneză familială pozitivă pentru ticuri; intensitatea oscilează şi se reduce semnificativ cu vârsta
- **simptome**: ticuri motorii (simple sau complexe; diferite forme), ticuri vocale (pentru diagnostic este necesar minim un tic focal: coprolalia nu este obligatorie), disfuncții senzoriale înainte de prezența ticurilor ("tic senzorial")
- **bizarerii comportamentale asociate** la cca 50% dintre pacienți: reprezentări/comportament obsesiv, deficite de atenție/hiperactivitate, comportament autolezant, tulburări de personalitate

Diagnostic suplimentar

- **diagnostic electrofiziologic**: potențial de pregătire absent în contradicție cu mişcarea intenționată, EEG şi SEP de regulă neconcludente
- **IRM**: eventual asimetrii în putamen/GP [754]
- **PET**: metabolism micşorat al glucozei paralimbic, în striat şi orbital-perifrontal

Diagnostic diferențial

- **ticuri simple**: mioclonii, distonii focale (blefarospasm; torticolis fazic etc.), coree (cu precădere Sydenham), diskinezii paroxistice (cu precădere kinesigene)
- **ticuri complexe**: manierisme, stereotipuri, acatisie, sindrom *restless-legs* (→ p. 178)

Terapie

- **farmacoterapie:**
  - simptom de scop al ticului;
    - neuroleptice în cea mai joasă doză eficace (scop: reducerea ticurilor cu 2/3), de ex. risperidon (Risperdal®) 2-6 mg/zi; pimozid (Orap®) 1,5-30 mg/zi; tiaprid (Tiapridex®) până la 600 mg/zi; haloperidol (Haldol®) 2-10 mg/zi

- clonidin (Catapresan®) 0,15-0,4 mg/zi, cu precădere suplimentar la deficit de atenție

➢ simptom de scop al tulburării de constrângere:

- substanțe serotoninergice: clomipramin (de ex. Anafranil®) 225-300 mg/zi, fluvoxamin (Fevarin®) 200-300 mg/zi, paroxetin (Tagonis®) 50 mg/zi pentru minim 12 săptămâni ca monoterapie sau în combinație cu neuroleptice în doză joasă (de ex. risperidon (Risperdal®) 2-6 mg/zi

- **psihoterapie, terapie de întreținere**

Evoluție: un număr mare de ticuri se sistează după pubertate: 30-40% dintre pacienți nu mai au ticuri ca adulți, 30% se ameliorează, circa 30% au ticuri nemodificate

2.11. Boli ale măduvei spinării

A. Hufschmidt (versiune medicală de Aurora Constantinescu)

2.11.0.1. *Generalități*

Sindroame spinale → p. 31

- **sindroame spinale în boli particulare:**

	cale piramidală	cordoane dorsale	tr. spinotalamic	tr. spinocerebelos	corn anterior	corn posterior
Paralizie spinală spastică	++					
Atrofie musculară spinală					+	
SLA	+				+	
Mielopatie HIV	+	++				
Mielopatie HTLV-1	++	+				
Mielopatie cervicală	++	(+)	(+)	(+)	+	
Mieloză funiculară	+	++				
Boală Friedreich	(+)	+		++		+
Tabes dorsal		++				+
Siringomielie	-f		++		+	
Sindrom spinal anterior	4-		+		+	

Diagnostic suplimentar

- **potențiale evocate somatosenzitive** (→ p. 376): creșterea latențelor PES (nerv median) între N9 (potențial Erb; Plex brahial) și NI3 (potențialul cervical); (cordoanele posterioare) în PES (nerv tibial) între N22 (răspuns-Ll; coada de cal) și N29 (electrod cervical; cordoanele posterioare), respectiv P37 (răspuns preluat pe scalp), ultima poate fi modificată printr-un proces supraspinal
- **stimulare magnetică transcraniană** (→ p. 383): prelungirea timpului de conducere motor central (TMC)
- **radiografie cervicală**: anomalii cranio-cervicale (impresiune bazilară vezi p. 202), diametrul canalului spinal, modificări degenerative/traumatice, smulgeri radiculare, găuri de conjugare
- **scintigrama osoasă**: reprezentare dependentă de amploarea osteogenezei și de volumele locale de sânge; reprezentarea modificărilor traumatice și degenerative și a zonelor osteolitice
- **examinare LCR** (→ p. 389)
- **CT**: stenoza canalului vertebral, osteoliză, compresiuni
- **IRM**: examinarea în toate trei planuri ale spațiului (sagital → vedere de ansamblu a secțiunilor mai mari ale canalului măduvei), diagnosticarea unor procese intramedulare, mielografie IRM ("imagini de apă") pentru explorarea spațiului subarahnoidian

➢ *restricții*: claustrofobie (profilaxie de ex. cu lorazepam (Tavor Expidet®) 1-2,5 mg p.o.), dislocarea clipsurilor metalice anevrismale sau a altor fragmente metalice

➢ *contraindicații*: pacemaker, proteze metalice mai mari în teritoriul explorat

- **mielografie**: procese compresive, mai ales când există suspiciunea unei compresiuni legate de poziția coloanei (mielografie funcțională) practicată în ortostațiune (mielografie pozițională); confirmarea comunicării chisturilor cu spațiile de curgere a LCR; prelevarea concomitentă de LCR (vezi mai jos) și examinarea combinată CT (mielografie CT) sunt adesea utile

➢ *tehnică*: puncție lombară (L 3/4 sau L 2/3), respectiv cervicală (C 1/2) și injectare de 10-15 ml lopamidol (Solutrast®)

➢ *riscuri*: sindrom de angajare, scăderea presiunii sangvine, alergie la substanţa de contrast, deficite radiculare sau spinale (traumatizare directă sau indirectă pe cale vasculară), agravarea deficitelor spinale prin migrarea volumelor în cazul compresiunilor, complicaţii cerebrale (stări confuzive, crize epileptice) la pătrunderea substanţei de contrast intracranian, infecţii (foarte rar)

- **angiografie spinală**: are indicaţii relativ restrânse (malformaţii arteriovenoase sau surse de hemoragie) (în aceeaşi şedinţă se poate realiza embolizarea), vizualizarea preoperatorie a arterei radiculare (magna) a lui Adamkiewicz

Abilitatea de conducere a autovehiculelor [456]

- **grupa 1** (autoturisme, motorete): dependent de prezenţa simptomatologiei, se decide după examinare neurologică
- **grupa 2** (autoutilitare, autobuze): "numai în cazuri excepţionale şi după examinări minuţioase"

Boli degenerative ale motoneuronilor

→paralizie spinală spastică (p. 165)
→atrofie musculară spinală (p. 163)
→scleroză laterală amiotrofică (p. 162)

2.11.0.2. *Mielită*

Etiologie

- **virală**: virus herpes-simplex, HTLV-1, HTV, Poliovirus, virus varicela-zoster, Coxsackie A şi B, echovirus, virus Epstein-Barr, virusul rabiei
- **secundară**: după/în infecţii bacteriene, micotice sau parazitare:
  - ➢ *bacteriene*: stafilococ auriu, streptococ, Treponema pallidum (lues cerebrospinal şi tabes dorsal), leptospire, Mycoplasma pneumoniae
  - ➢ *tuberculoză*: mielită foarte rară, mai frecvent leziuni specifice ale corpilor vertebrali
  - ➢ *paraziţi*: Bilharzioza
  - ➢ *ciuperci*: Criptococcus neoformans, Actinomices israelii
- **determinată de vasculite**: lupus eritematos (p. 73), panarterita nodoasă (p. 68), lues spinal (p. 100)
- **etiologie necunoscută**
  - ➢ *postinfecţios*: după infecţii ale căilor aeriene superioare şi după oreion, rujeolă, varicelă
  - ➢ *postvaccinal*: variolă, tifos, turbare
  - ➢ *boli demielizante*: encefalomielita diseminată (p. 113), neuromielita optică, neuropatia subacută mielooculară (NSMO) (p. 118)
  - ➢ *boala Boeck* (mielită granulomatoasă) (p. 110), boala Behçet (p. 111) (encefalomielită perivasculară), proces paraneoplazic (mielopatie necrozantă)

Tipuri

- **după localizare**:
  - ➢ *leucomielita* (substanţa albă); cu precădere mielite para/postinfecţioase, din varicelă, oreion, rujeolă, virusul Epstein-Barr
  - ➢ *poliomielită* (substanţa cenuşie): prin enteroviruşi (viruşii poliomielitei, Coxsackie, ECHO), virus FSME
  - ➢ *mielită transversală*: cu determinism viral asemănător leucomielitei, ca prim simptom al unei "Encephalomyelitis disseminata", după vaccinări (turbare, variolă), în unele infecţii bacteriene şi în lupusul eritematos
- **după evoluţia în timp**:
  - ➢ *mielită acută*: tablou complet în decurs de ore până la câteva zile
  - ➢ *mielită subacută*: tablou complet în interval de 2-6 săptămâni
  - ➢ *mielită cronică*: tablou complet după 6 săptămâni
- **caracteristici în funcţie de etiologie**:
  - ➢ *mielită zoster*: cu precădere leziuni ale cornului anterior, mai rar implicarea căilor lungi; DD: metastaze locale asociate cu herpes zoster segmentar
  - ➢ *mielită herpetică*: agent patogen HSV 2, localizare mai ales în conul medular, având în evoluţie tulburări sfincteriene vezicale şi rectale
  - ➢ *mielită HIV*: → p. 86
  - ➢ *mielită HTVL-1*: simptomatologie lent progresivă transversală, terapie prin plasmaferează
  - ➢ *poliomielită anterioară* (→ p. 80): debut sub forma unei infecţii febrile, precedată de reacţie meningitică şi urmată după cel de-al doilea puseu febril de pareze hipotone distribuite asimetric

➢ *mielită postinfecţioasă*: este varianta spinală a encefalomielitei diseminate acute (EMDA) cu evoluţie perivenoasă; fază latentă (5 zile până la 6 săptămâni) după infecţie, clinic cu deficite ale căilor lungi; evoluţie monofazică

Tablou clinic: iniţial dureri frecvente sub formă de centuri, apoi para- sau tetrapareze (adesea cu agravare; iniţial hipotone, urmate de spasticitate), reflexe abolite, tulburări de sensibilitate de tip transversal, dureri cu hipoestezii la extremităţi, tulburări sfincteriene vezicale şi rectale

Diagnostic suplimentar

- **LCR** (→ p. 389): pleiocitoză (dimensiuni şi tipuri celulare în funcţie de etiologie), tulburări de barieră, eventual sinteză IgG intratecală; proba Queckenstedt (DD compresiuni medulare)
- **diagnosticarea agenţilor infecţioşi** → p. 78
- **laborator**: VSH, semne de inflamaţie, ANA (→SLE), ACE (→boala Boeck)
- **neurografie**: undele F (suspiciune privind implicarea rădăcinii în cadrul unei mieloradiculite)
- **IRM**: focare inflamatorii, excluderea compresiunii medulare

Diagnosticare: tablou clinic şi evidenţierea evoluţiei inflamatorii a LCR

Terapie

- **cauzală**:
  - ➢ *la o probabilă etiologie virală* până la confirmarea agentului patogen aciclovir (Zovirax®) (-> mielită HSV, VZV), apoi decizie finală
  - ➢ *în lipsa identificării agentului patogen* -> mielită post/parainfecţioasă: încercare cu terapie imunosupresivă (Corticosteroizi [→ p. 409] sau imunoglobuline [→ p. 413] (fără studii controlate)
  - ➢ *mielită transversă în lupus eritematos*: methylprednisolon (Urbason®) 4 x 250 mg/zi i.v. (început pe cât posibil în primele 24 de ore) timp de 3 zile şi ciclofosfamidă (Endoxan®) terapie de şoc (1-1,5 g/zi i.v. în 3 doze iniţial şi la interval lunar timp de 3-12 luni) [29,288]
  - ➢ *mielită postvaccinală*: corticosteroizi
- **simptomatică**: heparinizare *low-dose*, gimnastică medicală, antrenament al sfincterului vezical

Obligaţia declarării: în caz de suspiciune de poliomielită, îmbolnăvire sau deces

2.11.0.3. *Mielopatie cervicală*

Factori predispozanţi: îngustarea în anumite poziţii a canalului spinal; poliartrită cronică, boală Bechterew; agravarea îngustării canalului medular cervical prin distorsiuni traumatice prin retrolistezis

Patologie

- **mielopatie cervicală discogenă**: compresiunea măduvei spinării prin hernii de disc mai frecvent între vertebrele C5-C6 şi C6-C7
- **mielopatie cervicală spondilogenă (de cauză vertebrală)**: compresiunea măduvei spinării prin calcificarea ligamentului longitudinal dorsal, a inelului fibros şi prin osteofite ventrale şi dorsale ("hard disc"); localizarea predilectă a modificărilor osteocondrotice este la nivel C5-C6 şi C6-C7, respectiv cranial şi caudal faţă de blocurile vertebrale preexistente

Tablou clinic

- **simptomatologie de tip transvers cronic-progresivă**, adesea manifestându-se cu parapareze sau tetrapareze spastice fără simptomatologie senzitivă, rareori tulburări sfincteriene; semn Lhermmitte prezent
- **în anumite condiţii apar deficite radiculare** prin stenoze foraminale asociate
- **local**: poziţie particulară (înclinată) a capului, limitarea mişcării coloanei cervicale superioare; simptomele locale pot lipsi

Examinare

- **căutarea nivelului de sensibilitate**: "diferenţe" ale sensibilităţii vibratorii la examinarea succesivă a apofizelor spinoase
- **starea reflexelor**: identificarea unor "exagerări" ale reflexelor în patologia spinală; reflexul maseterin nu este exagerat

Diagnostic suplimentar

- **radiografia cervicală**: măsurarea diametrului sagital al canalului spinal (dimensiune critică: 12 mm), prezenţa modificărilor degenerative, incidenţă oblică (→stenoze foraminale)
- **potenţiale evocate, stimulare magnetică transcraniană (SMT)**: (identifică modificări subclinice) oferă informaţii despre participarea căilor aferente/eferente
- **EMG** util în cazul unor sindroame radiculare asociate
- **IRM**: confirmarea îngustării canalului spinal şi eventual identificarea unei leziuni medulare circumscrise (T2 hiperintens), eventual IRM-funcţional (flexie sau extensie)
- **mielografie cervicală în flexie şi extensie (mielografie funcţională)**: confirmarea unei compresii dependente de poziţie în cazul unui IRM neconcludent

Diagnostic IRM sau în caz de dubiu mielografic
Diagnostic diferențial

- **compresiuni spinale** (p. 194): lent progresive (meningiom, neurinom)
- **sclerozà lateralà amiotrofică** (p. 162); lezarea cornului anterior în general destinat membrelor inferioare sau în zona nervilor cranieni; confirmare şi prin deficit senzitiv absent sau minim implicat
- **forme spinale evolutive ale SM** (p. 113): examinări clinice, electrofiziologice (potențiale evocate vizuale, potențiale evocate auditive) şi eventual IRM în cazul unor manifestări supraspinale; examinare LCR
- **siringomielie** (→ p. 190): primele manifestări apar la pacienți mai tineri, având în prim-plan tulburări disociate de sensibilitate; diferențiere prin IRM
- **mielozà funiculară** (→ p. 223): are evoluție subacută şi tulburări de sensibilitate care domină tabloul clinic
- **fistulà AV-duralà**: prezintă tulburări frecvente sfincteriene; poate avea evoluție fluctuantă; se indică de la caz la caz angiografie spinală
- tumori ale învelişurilor

Terapie

- **conservatoare**: evitarea mişcărilor ample (mai ales extensie), poziție de repaus cu dispozitivul Schanz (mai ales noaptea)
- **chirurgicală**:
  - *indicație*: deficite progresive; la cazuri bine documentate la care se constată îngustarea canalului vertebral cervical este indicată intervenția profilactică
  - *rezultate* [173] (ameliorat-staționar-agravat): decompresie anterioară 55%-27%-18%, decompresie posterioară (= laminectomie) 37%-25%-37%
  - *prognostic dependent de durata afecțiunii*: cu cât este mai scurtă durata simptomelor, cu atât este mai bună evoluția postoperatorie

Evoluție: frecvent lent progresivă în ani; agravări sub formă de puseu mai ales după un traumatism
Tulburări disrafice → p. **199**

2.11.0.4. *Siringomielie*

Definiții

- **siringomielie**: formarea de cavități cu conținut lichidian în măduva spinării
  - *siringomielie "comunicantă"*; secundară unei obstrucții a lui "Foramen magnum"
  - *siringomielie "necomunicantă"*: fără obstrucție de "Foramen magnum" (posttraumatic, tumori chistice)
- **hidromielie**: dilatarea canalului centromedular (parțial se foloseşte sinonim cu siringomielia)

Boli asociate: anomalii ale joncțiunii craniocervicale, sindrom Klippel-Feil, scolioză, tumori intramedulare (astrocitoame, hemangioblastoame, ependioame), paralizie transversală traumatică, hematomielie
Patologie: cavități comunicante sau sub formă de spații în domeniul cornului posterior şi al comisurii anterioare; localizarea poate fi cervicală, toracală, rar lombosacrată, bulbară (siringobulbie), parțial comunicând prin canalul centomedular (cavitățile sunt căptuşite cu ependim); degenerare secundară (sub efectul presiunii) a cordoanelor măduvei spinării
Etiologie/fiziopatologie

- **dezvoltarea deficitară a tubului neural**: insule de ependim diseminate în cadrul patologiei disrafice
- **tulburări ale circulației de LCR** cu mecanism de valvă constituit mai ales în cazul prolapsului amigdalelor cerebeloase
- **modificări posttraumatice**, de ex. cavități după hemoragii
- **tumori** (fără a fi o siringomielie în strictul sens, ci cavități asociate tumorilor)

Clasificare *[31]*

- **siringomielie cu obstrucția "Foramen magnum" şi dilatarea canalului central**
  - cu malformație Arnold-Chiari
  - cu alte forme de obstrucție
- **siringomielie fără obstrucția de "Foramen magnum" (idiopatică)**
- **siringomielie asociată cu alte boli spinale**
  - tumori (p. 194)
  - mielopatie traumatică
  - arahnoidită spinală şi pahimeningită
- **hidromielie (extinderea canalului central) cu sau fără hidrocefalie**

Tablou clinic

- **dureri** (adesea ca prim simptom) mai ales ale centurilor scapulare
- **sindrom centromedular** (→ p. 30)
  - ➢ *tulburări de sensibilitate*: tulburarea disociată de sensibilitate segmentară sau polisegmentară uni- sau bilaterală (leziunea comisurii anterioare) -> leziuni fără durere/arsuri
  - ➢ *tulburări trofice vegetative*: anhidroză, edeme, modificări ale unghiilor, cicatrizare întârziată, artropatie neurogenă
  - ➢ *tulburări motorii*: pareze cu hipotonie şi atrofie (leziunea cornului anterior); pareze centrale (spastice) (leziuni ale căilor piramidale)
- **modificări ale coloanei vertebrale**: cifoscolioză cervico-toracală, hiperlordoză a coloanei cervicale şi lombare
- **în siringobulbie**: nistagmus, deficite ale nervilor cranieni N. VIII-XII, dureri în teritoriul nervului trigemen

Diagnostic suplimentar

- **diagnostic electrofiziologic** (EMG, PES, SMT) pentru evaluarea unei eventuale lezări subclinice a zonei cornului anterior, respectiv a căilor ascendente sau descendente
- **radiografie cervicală**: creşterea diametrului sagital al canalului spinal şi identificarea malformaţiilor osoase asociate (impresiunea bazilară)
- **IRM**: metodă selectivă atât pentru evidenţierea cavităţilor, cât şi a anomaliilor cervico-cefalice asociate, cu administrare de substanţă de contrast (din cauza DD dintre chisturi intramedulare şi tumori)
- **mielografie** de la caz la caz preoperator în vederea evidenţierii comunicării dintre cavitatea siringomielică şi spaţiul de curgere al LCR; se mai poate evidenţia existenţa unor septuri

Diagnosticare: tablou clinic şi rezultatul IRM

Diagnostic diferenţial

- **tumori intraspinale** (p. 194) (hemangioblastom, ependimom, astrocitom) cu formare de chisturi de acompaniament, în acest caz fiind necesară IRM cu substanţă de contrast
- **encefalomielita diseminată** ED (p. 113): în siringomielie este posibilă o evoluţie atât sub formă de pusee, cât şi cronică progresivă, deşi la ED nu sunt semne de leziuni ale cornului anterior; diferenţierea se realizează şi cu ajutorul rezultatelor IRM şi LCR

Terapie

- **intervenţie chirurgicală** în cazul progresiei simptomatologiei clinice (în cazul obstrucţiei lui "Foramen magnum" şi eventual ca indicaţie profilactică); în plus, simptomatologia dureroasă se poate ameliora, deficitele neurologice neavând evoluţie întotdeauna favorabilă
  - ➢ *în obstrucţia "Foramen magnum"* (de ex. malformaţie Arnold-Chiari asociată) → decompresiune "Foramen magnum" (DFM): craniectomie suboccipitală, laminectomie cervicală Cl-2 şi plastie de dură —> corecţia prolapsului tonsilelor (amigdalelor cerebeloase)
  - ➢ *la forme fără obstrucţie ale lui "Foramen magnum"* (de ex. posttraumatice) →siringostomie (drenaj siringopleural – siringosubarahnoidan); la cca 50% din cazuri se evită progresivitatea, 16% din cazuri evoluează parţial cu complicaţii grave [738]
  - ➢ *chisturi asociate tumorilor*: decompresie [642]
  - ➢ *în siringomielia posttraumatică*: deschidere şi introducere de cateter; rezultate satisfăcătoare la 85% [179]

Evoluţie: variabilă (staţionară sau progresivă): în cazul traumatismelor coloanei vertebrale agravarea bruscă, uneori durabilă a deficitelor; cicatrizare deficitară şi infecţii trenante în zonele cu troficitatea perturbată

2.11.0.5. *Ischemie spinală acută (mielomalacia acută)*

Anatomie: vascularizaţia măduvei spinării

- **artere**:
  - ➢ *artera spinală anterioară*: teritoriul cranian este format din două ramuri ale arterelor vertebrale primind debite de sânge din trunchiul tireocervical → artera cervicală ascendentă (frecvent la nivelul vertebrelor C6/7) şi din artera radiculară magna (Adamkiewicz) la nivelul vertebrelor T9-L2
    - ○ sistemul perimedular: anastomoze ce se dirijează circumferenţial şi transsegmental între artera spinală anterioară şi arterele spinale posterioare
    - ○ sistemul sulcocomisural: cca 200 artere care pleacă din artera spinală anterioară având direcţie posterioară în profunzimea măduvei spinării; înainte de comisura anterioară se distribuie în succesiune neregulată spre dreapta sau stânga
  - ➢ *arterele spinale posterioare* derivă din arterele cerebeloase posteroinferioare (ACPI) sau din arterele vertebrale, primind aflux important din artera radiculară magna

- *ramurile spinale* provin din arterele radiculare, ramificându-se către rădăcina dorsală şi ventrală (artera radiculară magna mare = arteră radiculară)

- regiuni cu vascularizaţie critică
  - *cervical*: până la mijlocul regiunii cervicale, aflux din arterele vertebrale
  - *toracal*: de la mijlocul regiunii cervicale până la cca T4, aflux din arterele segmentare C6-C7
  - *lombar*: de la T4 în jos, aflux din "A. radicularis magna"
- **"ultimul câmp"** (irigaţie critică între teritoriile de distribuţie):
  - în direcţie longitudinală la C4 şi T4
  - în secţiunea transversală a măduvei spinării, în substanţa cenuşie centrală şi ariile piramidale şi respectiv a tractului spinotalamic destinat membrelor inferioare

Etiologie

- **patologia aortei abdominale**: anevrisme disecante, intervenţii chirugicale pe artera toracică sau abdominală, aortită luetică, obstrucţia unei artere radiculare
- **ocluzia unei artere radiculare**: iatrogen (prin cateter), procese trombotice, vasculitice, mecanice prin spondiloză
- **cauze mecanice**: prolaps median al discurilor intervertebrale, tumori, traumatisme, manevre chiropractice (→ disecţia arterei vertebrale)
- **cauze sistemice**: scăderea presiunii sangvine, anemie, embolii, boala de cheson (→ embolie azotoasă)
- **cauze toxico-/alergice**: substanţă de contrast

Tablou clinic

- **dureri**: adesea sub formă de centură; frecvent durerile sunt simptomul iniţial
- **evoluţie în timp**: rar AIT premergător, instalarea simptomelor se produce mai lent decât în cazul ischemiei cerebrale: 30% timp de minute, 30% în câteva ore, 20% în câteva zile
- **sindroame vasculare**:
  - *sindromul de arteră spinală anterioară*: parestezii şi dureri sub formă de centură (comisura anterioară), tulburări disociate de sensibilitate sublezională (tractul spinotalamic), iniţial parapereze flaşte, apoi spastice (căi motorii), tulburări sfincteriene, tulburări de dinamică sexuală, pareze flaşte şi atrofii la nivelul mielomerului afectat (corn anterior)
  - *sindrom de arteră spinală posterioară*: afectarea cordoanelor dorsale, rar parapareze
  - *sindromul arterei sulcocomisurale, sindromul arterei spinale unilaterale*
  - *sindromul arterei radiculare magna, sindrom transversal toracal* (eventual complet)

Diagnostic suplimentar

- **IRM**: excluderea proceselor compresive, identificarea modificărilor caracteristice malformaţiilor arteriovenoase (vene dilatate); evidenţierea ariei ischemice nu este posibilă în multe cazuri
- **examinarea LCR** (p. 389); excluderea cauzelor inflamatorii ale unei simptomatologii spinale
- **laborator**: serologie Lues, vasculită
- **potenţiale evocate SMT**: participarea căilor aferente şi eferente
- **angiografie spinală** numai la cazurile cu malformaţii arteriovenoase (în rest fără valoare)

Diagnosticare: tablou clinic şi IRM; dacă IRM nu este concludentă diagnosticul se precizează prin excludere

Diagnostic diferenţial

- **mielită acută** (p. 188): LCR de tip inflamator
- **compresiuni spinale** (p. 194): → imagistică
- **mielomalacie angiodisgenetică** (vezi mai jos): DD important, deoarece este tratabilă etiologic

Terapie

- **supravegherea presiunii sangvine**: presiune suficientă de perfuziune
- **în funcţie de cauză**: de ex. compresiuni, malformaţii arteriovenoase, boală de cheson
- **terapia ischemiei**: nu există metode de tratament cu efect sigur; posibilităţi:
  - tratament analog cu cel din contuzia spinală (→ p. 239) cu dexametason şi nimodipin (ATENŢIE: scăderea presiunii sangvine)
  - AAT (→ p. 394)
  - terapie reologică; venesecţie la hematocrit > 42%, dextran cu molecule mici (Rheomacrodex®) sau hydroxyetilamidon (HAES®)

2.11.0.6. *Malformatii spinale arteriovenoase (AV-)*

Tip	Aflux	Drenaj venos	Particularităţi
Fistulă AV durală	Artere radiculare	Sistemul venos extramedular	poziţie infraduralã, fără participarea vaselor spinale arteriale
Fistulă perimedulară	Arterele măduvei spinării -tip 1: 1 arteră puţin dilatată -tip 2. 1-2 Aa. dilatate -tip 3: Aa. multiple puternic dilatate	Venele măduvei spinării -tip 1: 1 venă puţin dilatată; -tip 2: mai multe Vv. dilatate; -tip 3: multiple Vv. dilatate	poziţie intraduralã
Angiom AV intramedular	Artere ale măduvei spinării	Vene ale măduvei spinării intra-/ extramedulare	poziţie intramedularã

Fiziopatologie: fistulă-AV → presiune venoasă crescută → stază venoasă → edem, ischemie şi hemoragii
Tablou clinic

- **fistulă AV durală**; simptomatologie de tip transversal lent progresiv (rar acută sau sub formă de pusee) progresivă cu tulburări spinale, în anumite condiţii cu semne ale unei leziuni de neuron motor periferic, dureri (1/3)
- **fistulă perimedulară** ca şi fistula AV durală, rapid progresivă; rar, se întâlnesc hemoragii subarahnoidiene spinale
- **angiom AV intramedular**: simptomatologie transversă cu agravări şi remisiuni; frecvent hemoragii (subarahnoidiene, intramedulare)

Diagnostic suplimentar

- **IRM, mielografie**: evidenţierea venelor dilatate
- **angiografie** (eventual pregătire pentru embolizare): clasificarea MAV, iar în cazul deciziei de embolizare confirmarea faptului că artera afluentă nu irigă artera spinală anterioară

Diagnosticare: diagnostic probabil prin IRM, urmat de evidenţiere şi clasificare prin angiografie
Terapie

- **fistulă AV durală**:
  - *embolizare* (prima alegere) cu histoacryl după cateterizarea arterei radiculare alimentatoare (la cca 2/3 rezolvare de succes), control angiografic după 6 luni şi 1 an
  - *intervenţia chirurgicală* este indicată atunci când nu este posibilă (tehnic) embolizarea (probleme de cateterizare, alte surse de alimentare a arterei spinale anterioare din arterele afluente) sau nu a avut succes: cotă înaltă de reuşită
- **fistulă AV perimedulară**:
  - *tip 1*: operativ; fără embolizare, deoarece nu este posibilă, de regulă, o cateterizare selectivă suficientă
  - *tip 2*: fistule poziţionate dorsal (accesibile operator) → operaţie sau embolizare; inaccesibile→ embolizare
  - *tip 3*: ocluzie prin balon
- **angiom AV intramedular**: embolizare, eventual cu operaţie consecutivă; în funcţie de poziţie, mărime şi alimentare vasculară

2.11.0.7. *Mielomalacie angiodisgenetică (sindrom Foix-Alajouanine)*
Generalităţi: imagine presupusă etiologic eterogenă, cu segment final comun fiziopatologic al unei simptomatologii spinale condiţionate prin evitarea drenajului venos; sunt afectaţi cu precădere bărbaţii aflaţi în a 5-a 6-a decadă de viaţă
Fiziopatologie: fistulă AV (alimentată dintr-o arteră intercostală, amprentă durală) → presiune venoasă mărită → stază venoasă → ischemie
Tablou clinic: simptomatologie medulară de tip transvers fluctuantă, în anumite condiţii cu semnele unei leziuni ale neuronului motor periferic, dureri (1/3)
Diagnostic suplimentar

- **angiografie spinală**:
  - vase intercostale: vizualizarea amprentei
  - artera spinală anterioară: retur venos întârziat (nespecific)

- **IRM**: edem
- **LCR**: în anumite condiţii creşterea albuminei

Terapie: confirmarea angiografică a arterei care alimentează artera spinală anterioară; în aceeaşi şedinţă se poate rezolva şi embolizarea

2.11.0.8. *Mielopatia de iradiere [56]*

Generalităţi

- **doza critică** de la care începe este 40 Gy; în unele arii sunt descrise şi mielopatii de iradiere la 20 Gy
- **sensibilitatea medulară la iradiere se diferenţionează regional**: toracal → cervical şi lombar; teritorii de graniţă preferate: T4 şi segmentele limitrofe

Patologie: modificări vasculare (tumefiere hialină, necroze cu extravasate, fibroze); leziuni axonale, demielinizare: este afectată cu predilecţie substanţa albă, ulterior şi cea cenuşie

Tablou clinic

- **latenţa** simptomatologiei este în funcţie de vârstă (la persoane tinere este mai scurtă) şi în funcţie de doză, în medie 16 luni (cu extreme situate între 1 lună şi 5,8 ani) după iradiere
- **iniţial** fenomene de tip iritativ (parestezii, dureri) în distribuţia segmentală
- **sindroame clinice** (p. 31): sindrom Brown-Sequard, sindrom de arteră spinală anterioară, sindrom de secţiune incompletă sau completă, în caz de iradiere lombară sindrom de coadă de cal pur motor

Diagnostic suplimentar

- **IRM** (adesea neconcludent): creşteri intramedulare de semnal în T2, apoi mai târziu atrofie circumscrisă, eventual prelungiri Tl asociate în corpurile limitrofe ale vertebrelor (măduvă osoasă)

Diagnostic

- identitatea efectului de iradiere în regiunea afectată clinic
- excluderea altor cauze (IRM, mielografie, examen LCR)

Diagnostic diferenţial: metastaze (p. 140), diseminările tumorale meningeale, mielopatie paraneoplastică necrozantă

Terapie: simptomatică: rezultate favorabile după infuzie cu "Actihaemyl", corticosteroizi şi dextran cu molecule joase (Rheomacrodex®); nu există terapie cauzală eficace sau măsuri profilactice eficiente

Evoluţie: adesea sub formă de pusee; cu progresivitate în decurs de zile sau săptămâni; tabloul clinic se conturează mai ales în decurs de un an; în localizarea toracală la 50% din cazuri se semnalează mortalitate în decurs de 2 ani; sunt descrise leziuni tranzitorii (adesea cu latenţă scurtă)

2.11.0.9. *Arachnoidita*

Etiologie: adesea neclară; forme simptomatice după hemoragii subarahnoidiene, după meningită bacteriană, tuberculoză, lues, administrare intratecală de medicamente şi substanţe de contrast (mai ales cele uleioase), intervenţii repetate pentru patologia discurilor

Patologie: îngroşări şi adeziuni ale arahnoidei mai ales în segmentul lombosacrat

Tablou clinic: dureri radiculare şi deficite importante sacrate, adesea bilaterale, în afectare cervicală (pahimeningita hipertrofică din lues) mielopatie secundară prin constricţie cicatrizantă

Diagnostic diferenţial

- **LCR**: eventual pleiocitoză limfocitară, creşterea albuminei, proba Queckenstedt pozitivă
- **IRM**: leziuni ale rădăcinilor nervilor în zonele de contact cu arahnoida
- **mielografie/miclo-CT**: defecte de umplere ale invaginării radiculare (fundul de sac radicular), scurtarea fundului de sac arahnoidian

Terapia cu steroizi: are eficacitate redusă, intervenţie chirugicală decompresivă (meningita hipertrofică, formarea de chisturi), în rest tratament simptomatic

2.11.0.10. *Tumori spinale*

Epidemiologie: incidenţă 3-10/100000 locuitori/an

Patologie

- **frecvenţa în funcţie de vârstă [571]:**
  - copii: tumori malformative, sarcoame, ganglioneuroame, simpaticoblastoame
  - tineri: sarcoame, glioame
  - adulţi: neurinoame, meningeoame, ependimome, lipoame; la persoanele de vârstă înaintată: meningeoame, metastaze

- **localizare:**
  - intradural
    - intramedular: glioame, ependimome
    - extramedular: neurinoame, menigioame, angioame
  - extradural: metastaze, sarcoame

Tablou clinic

- **inițial** adesea dureri segmentale sau difuze; semnul Lhermitte prezent
- **deficite spinale** (în funcție de localizarea tumorii → sindroame spinale p. 31); la limita superioară a deficitului de sensibilitate adesea sunt implicate unele segmente sublezionale
- **deficite radiculare** (importante pentru localizarea clinică a nivelului)

Diagnostic suplimentar

- **potențiale evocate, STM**: participarea căilor aferente/eferente, eventual contribuție la localizarea nivelului lezional
- **EMG**: (p. 369) util în cazul deficitelor radiculare
- **Radiografii (nativ):** osteolize, măriri ale foramenelor intervertebrale, calcificări, neoformații osoase, angiom vertebral
- **CT, IRM**: extinderea tumorii și identificarea nivelului lezional spinal
- **Examinare LCR** (p. 389); creșterea albuminei ("StopLCR"), proba Queckenstedt (compresie a venelor jugulare →creștere promptă a presiunii LCR-ului lombar), eventual depistarea unor celule tumorale
  - ATENȚIE: la obstrucția completă a canalului spinal pericol de deplasare a compresiunilor (→creșterea deficitului spinal) prin puncție lombară
- **mielografie** indicată numai în cazuri speciale: compresie dependentă de poziție (mielografie funcțională), comunicarea cavităților chistice cu spațiul de curgere al LCR; mielografie CT finală este adesea utilă

Diagnostic: tablou clinic și procedee imagistice

Diagnostic diferențial: ca și la mielopatia cervicală, vezi mai sus

Terapie

- **cauzală:**
  - tumori extramedulare: operație
  - tumori intramedulare: operație (dacă este posibil) și iradiere
  - metastaze spinale: → p. 140
- **terapie simptomatică**: în cazul compresiunii acute sau subacute a măduvei spinării dexamethason (Fortecortin®) inițial 40 mg ca bolus, apoi funcție de gravitatea deficitului 8-32 mg/zi per os

Evoluție: progresivă (în funcție de tipul tumorii; agravări bruște posibile prin compresie vasculară)

Prognostic: în funcție de tipul tumorii:

- **neurinom** adesea complet operabil (→vindecare)
- **meningiom** și la rezecție completă 7% recidive [763]
- **ependimom:** după operație și iradiere 10 ani fără recidive 58% [66]
- **astrocitom:** după operație și iradiere 10 ani fără recidive 53% [66]

Alte boli ale măduvei spinării

→ boala Friedreich p. 159
→ contuzia spinală p. 239
→ mielozâ funiculară p. 223

2.12. Malformații și tulburări dobândite perinatal

H. Kimming (versiune medicală de Aurora Constantinescu)

2.12.1. Sindroame neurocutane (Facomatoze)

Definiție: malformații condiționate adesea genetic, sporadic ale tuturor foițelor embrionare, afectând preponderent țesuturile neuroectodermale (piele, sistem nervos, ochi) cu distribuție sub formă de pete a elementelor patologice (phakos = lentilă, pată)

2.12.1.1. *Neurofibromatoză (Boala Recklinghausen)*

Epidemiologie: prevalenţă 1:3000

Genetică

- se transmite autosomal-dominant cu penetranţă 100%, expresivitate variabilă; mutaţii noi în cca 50%; se manifestă mai ales în decadele 2-3 ale vieţii
- gena răspunzătoare de neurofibromatoza-1 (NF-1), localizată pe cromozomul 17 (17q112), în NF-2 (cu tumori intracraniene) gena se localizează pe cromozomul 22 (22qll-q13)

Patologie

- **NF-1**: tip clasic (cromozom 17); pete *café-au-lait*, neurofibroame, noduli Lisch (hamartome pigmentate ale irisului)
  - ➢ tumori: gliom optic (15%), feocromocitom (0,5-1%), ganglioneurinom, tumoră glomică, rabdomiosarcom, tumori Wilms
  - ➢ transformări maligne ale neurofibroamelor în 5% din cazuri
  - ➢ chisturi osoase (->fracturi patologice), defecte ale oaselor craniene, pubertate precoce, scolioză, siringomielie, hidrocefalie, deficit de inteligenţă, crize epileptice
- **NF-2** (cromozom 22); 5-10% dintre cazurile de neurofibromatoze; neurinoame bilaterale (N. VIII, N.V. rădăcini spinale), menigioame, glioame, mai rar pete *café-au-lait*, neurofibroame cutanate

Criterii de diagnostic [551]

- **NF-1**: pacienţi care au 2 sau mai multe dintre caracteristicile următoare:
  - ➢ 6 sau mai multe pete *café-au-lait* cu dimaetrul > 5 mm la pacienţi prepubertari, > 15 mm la pacienţii postpubertari
  - ➢ 2 sau mai multe neurofibroame de fiecare tip sau un neurofibrom plexiform
  - ➢ macule hiperpigmentate în axilă sau regiunea inghinală
  - ➢ gliom de nerv optic
  - ➢ 2 sau mai mulţi noduli Lisch
  - ➢ leziune osoasă: displazia sfenoidului sau subţierea corticalei unui os lung cu/fără pseudoartroză
  - ➢ rudă de gradul întâi cu NF-1 după criteriile anterioare
- **NF-2**: pacienţi care au una din următoarele caracteristici:
  - ➢ tumori de nerv acustic bilaterale la CT sau IRM sau tumoră de nerv acustic unilateral şi o rudă de gradul unu cu NF-2
  - ➢ o rudă de gradul unu cu NF-2 şi două din următoarele caracteristici: neurofibrom, meningiom, gliom, schwannom, cataractă presenilă

Examinare

- **dermatologică:** identificarea manifestărilor cutanate
- **oftalmologică**: noduli-Lisch

Diagnostic suplimentar

- IRM cranian (în special în hipoacuzie, vertij -> neurinom de acustic)
- IRM – coloana vertebrală având ca indicaţie identificarea leziunilor căilor lungi

Terapie: îndepărtarea tumorilor simptomatice; ABI (auditory brainstem implant) încă în stadiu de probă

Complicaţii: în cazul NF-2 sunt frecvente mai ales surditatea şi deficitul vestibular bilateral, pareze faciale bilaterale, tulburări de vedere, paralizii multiple periferice şi centrale

2.12.1.2. *Scleroză tuberoasă (SCT) (Boala Bourneville-Pringle)*

Generalităţi: transmisie dominantă boala debutează adesea în copilărie cu tumori cerebrale şi modificări cardiace

Epidemiologie: incidenţă 3-4/100000 nou născuţi

Genetică

- 50-80% mutaţii noi, în rest transmisie autosomal-dominantă cu penetranţă variabilă, genetic eterogenă (gena pe cromozomii 9, 11, 12, 16)
- **risc de îmbolnăvire pentru copii purtătorilor de gene**: 50%

Anatomo-patologie: pe piele lipsesc melanocitele, modificări fibromatoase (fibrom pendulant), tuberozităţi cerebrale (hamartoame nodulare ale cortexului), heterotipuri (citoarhitectonică estompată circumscrisă) şi heterotopii (insule de substanţă cenuşie dispersate în substanţa albă), macro- şi microgirie, noduli gliali periventriculari şi calcificări, tumori intracerebrale, de la caz la caz hidrocefalie ocluzivă, tumori renale, rabdomioame ale inimii (vezi şi: criterii diagnostice)

Criterii de diagnostic [700]

- **sigure**: tuberozităţi ale scoarţei cerebrale, noduli subependimari, hamartoame retiniene, angiofibroame faciale, fibroame periungveale (fibroame pediculate care apar sub unghii = tumori Koenen), placarde fibroase ale frunţii, multiple angiomiolipoame ale rinichiului
- **probabile**: astrocitom cu celule gigante al SNC, hamartom individual al retinei, pete albe ale pielii sub formă "de frunze", angiomiolipom individual al rinichiului, multiple rabdomioame ale inimii, limfoangiomiomatoze ale plămânului, polipi rectali
- **presupuse**: crize epileptice, pete hipomelanotice, chisturi renale, rabdomiom solitar al inimii, pneumotorax spontan, chilotorax, plămân chistic, orificii ale smalţului dinţilor, fibroame ale gingiei, adenom al glandei tiroide, angiomiolipom (suprarenale, gonade, ficat), chisturi osoase, hiperostoze

Tablou clinic

- **tegumente**: pete hipomelanotice, adenoame sebacee (= angiofibroame ale feţei; de la 3 ani, 90% la > 4 ani), *peau de chagrin* (fibroze subepidermale, începând de la 10 ani, 20-70% în funcţie de vârstă), angiofibroame subungveale (tumori Koenen), pete *café-au-lait*, fibroame pediculate moi (mai ales ale regiunilor cervicale), hemangioame portwein (vin de Porto)
- **SNC**: crize epileptice (80%, apar încă de la vârsta de sugar), dezvoltare psiho-motorie întârziată (50% dintre pacienţii cu crize), autism (>20%), rar hipertonie, foarte rar mişcări coreoatetozice, simptome cerebrale sau spinale
- **ochi**: hamartoame ale retinei (rar pierderea vederii, progresivitate lentă), mai rar angiofibroame ale pleoapei, megalocornee, glaucom, coloboame, iridociclită, depigmentare sectorială a irisului, tumori ale corpilor ciliari, cataractă, hemoragie a corpului vitros
- **dinţi:** hiperplazie gingivală, defecte punctiforme ale smalţului dentar
- **organe interne**: rabdomioame (inimă 50%), angiomiolipoame ale rinichiului (>10 ani), carcinoame ale rinichiului (rar), chisturi (pleură, oase), chisturi şi limfangiomatoze pulmonare (<1 %)

Diagnostic suplimentar

- **EEG**: iminenţă de criză, hipsaritmie la vârsta de sugar, model vârf-undă la adult şi apariţia focarului epileptic
- **imagistică** CT-cranian (grupări de depuneri de calciu paraventricular); IRM-cranian (confirmarea leziunilor corticale)
- **ecografie**: pentru confirmarea tumorilor cardiace şi renale
- **examen oftalmologic**: manifestări oculare (depigmentări circumscrise ale irisului, hamartoame coroidiene)
- **examen dermatologic** pentru modificările cutanate

Terapie: simptomatică: anticonvulsive (p. 399), îndepărtarea tumorilor care determină compresiuni sau au devenit simptomatice

Prognostic: speranţă de viaţă influenţată; cauze de deces: status epilepticus, astrocitom cu celulele gigante, insuficienţă renală, carcinom renal, angiomiolipoame hemoragice

2.12.1.3. *Angiomatoza encefalofacială (Sindrom-Sturge-Weber)*

Generalităţi: displazie neuroectodermală cu formare de hemangioame pe faţă, meninge, coroidă

Genetică: frecvenţă 1.100000 până la 1: 23000, speranţă de viaţă medie cca 50 de ani; rar cazuri familiare

Patogeneză: diferenţiere deficitară a plexului vascular embrionar cu formarea de hemangioame capilare sau cavernoase(capilare şi vene cu pereţi subţiri, dilatate) - vascularizare redusă → atrofie şi calcifiere

Patologie: angioame capilare şi venoase în zona leptomeningelui, de aceeaşi parte cu localizarea tegumentară facială (în special în zone de inervaţie a N. V.) şi a pereţilor arteriali ai globului ocular de aceeaşi parte; probabilă vascularizaţie redusă a creierului în zona malformaţiilor vasculare cu gliază corticală, subcorticală şi calcificări, hemiatrofie

Tablou clinic

- **manifestări ale pielii**: naevus flammeus (hemangiom cutanat) sau portwein-naevus pe tegumentele feţei (mai ales V 1), unilateral; afectarea pleoapei arată o afecţiune cerebrală (angioame meningeale)
- **manifestări neurologice**: crize epileptice, întârzierea dezvoltării intelectuale, adesea hemipareze şi hipotrofie a membrelor afectate

Diagnostic suplimentar

- **radiografie craniană:** calcificări în şină de tramvai, hemiatrofia craniului, umbre (calcifieri) sub formă de ghirlandă în apropierea calotei

- **CT- cranian**: calcificări sub formă de ghirlandă, girale, hemiatrofie, după administrare de substanţă de contrast se constată prezenţa angioamelor leptomeningeale plane
- **EEG**: iminenţă de criză, identificarea focarelor
- **examen oftalmologic**: angiom coroidian, hemianopsie, dezlipire de retină, glaucom

Diagnostic diferenţial: cu alte facomatoze, angioame AV izolate
Terapie: medicaţie antiepileptică: excizia scoarţei nu are rezultate certe
Complicaţii: glaucom congenital, hemoragie subarachnoidiană (rar), dezvoltarea formelor grave de epilepsie

2.12.1.4. *Sindrom von Hippel-Lindau*

Definiţie: hemangioblastomatoză cerebeloretiniană: angiomatoză retiniană cu hemangioblastom al cerebelului (tumoare Lindau) şi modificări viscerale chistice
Epidemiologie: prevalenţă 1: 39000, M = F
Genetică: transmisie autosomal-dominantă, penetranţă >90%, genă pe braţul scurt al cromozomului 3 (locul genei: 3p), eventual rare neomutaţii
Boli asociatel: policitemie (producţia de eritropoetină prin angioame)
Patologie [558]

- **angiomatoză retiniană (47%) = leziune principală 1:**
  - simptome: pierdere acută, dureroasă a vederii
  - diagnostic suplimentar: oftalmoscopie, tumoră cu dublă vascularizaţie
  - terapie: coagulare laser
- **hemangioblastom al SNC (52%) = leziune principală 2**: localizare în fosa posterioară (80%), spinal (15%)
- **leziuni secundare**: chisturi renale, carcinom al celulelor renale (30%), feocromocitom (23%), chisturi pancreatice/adenoame chistice (17%), adenoame chistice ale epididimului (3%)

Criterii diagnostice

- existenţa leziunii principale 1 plus 2 sau
- existenţa leziunii principale 1 sau 2 plus o leziune secundară sau
- existenţa leziunii principale 1 sau 2 plus anamneză familiară pozitivă
- de la caz la caz şi existenţa unei leziuni secundare plus anamneză familială pozitivă

Diagnostic suplimentar

- **imagistică cerebrală:** hemangioblastoame cerebrale; angiografie (vizualizarea malformaţiilor vasculare)
- **examinarea oftalmologică:** oftalmoscopie (în midriază) (confirmarea hemangioblastoamelor retiniene), confirmarea glaucomului
- **examinări complexe**: CT abdominal (chisturi pancreatice şi renale, calcificări renale), catecolamine în urina de 24 de ore, sonografie a testiculului (modificări chistice în epididim)

Diagnostic diferenţial: hemangioblastoame cerebrale izolate, angioame arteriovenoase
Terapie

- **angioame retiniene**: coagulare laser
- **hemangioblastoame cerebrale**: îndepărtare prin operaţie

Prognostic: în funcţie de apariţia şi evoluţia carcinoamelor renale metastazante

2.12.1.5. *Sindrom Klippel – Trenaunay*

Generalităţi: (sindrom angioosteohipertrofic); malformaţii hemangioase (de regulă o tulburare a dezvoltării embrionare), mai ales ale extremităţilor, formare de varice şi gigantism parţial
Epidemiologie rar, M > F, nu este sigur nici un mod de transmisie
Patologie: "Naevus flammeus" de la naştere, frecvent afectată o întreagă extremitate, ectazii capilare ale dermului papilar, înmulţirea venulelor în derm şi subcutanat, angioame capilare şi cavernoase, anastomoze arteriovenoase; rar participarea sistemului nervos (angioame spinale sau intracraniene, fistule arteriovenoase)
Tablou clinic

- **general** "Naevus flammeus" manifest de la sau imediat după naştere, formarea de venectazii varicoase în copilărie, diferenţă de diametru şi lungime a extremităţii neafectate, atrofia părţilor moi şi a oaselor extremităţii afectate, tulburări trofice ale pielii, cangrenă, tromboflebite, tromboze venoase profunde, evenimente embolice
- **neurologic**: deficite neurologice focale (perfuzie redusă în cazul fistulei AV, hemoragii intracerebrale), epilepsie

Diagnostic suplimentar

- **IRM/angiografie MR /angiografie convenţională:** confirmarea malformaţiilor vasculare şi anastomozelor arteriovenoase

Terapie

- **generală**: pansamente compresive, intervenţie chirurgicală (mai ales ligaturarea anastomozelor arteriovenoase)
- **sistemul nervos**: tratarea malformaţiei AV (embolizare endovasculară, intervenţie neurochirurgicală; → p. 62), profilaxie antiepileptică

2.12.1.6. *Melanoze neurocutane*

Generalităţi: facomatoze rare fără mecanism de transmitere cu naevi uriaşi pigmetaţi şi păroşi, melanoze ale meningelui şi eventual tulburări asociate (siringomielie, mielomeningocel, sindrom Dandy-Walker

Tablou clinic: hidrocefalie (în anumite cazuri cu macrocefalie), deficienţe mintale şi motorii

Complicaţii: transformare malignă în cazul melanozelor meningelui (40-50%)

Terapie simptomatică: realizarea unui şunt în caz de hidrocefalie, medicaţie anticonvulsivantă

2.12.2. Tulburări de dezvoltare ale encefalului

2.12.2.1. *Tulburări de migrare*

Definiţie: perturbarea migrării celulelor pluripotente neuroectodermale din matricea periventriculară spre cortex

Heterotopie

- **patologie**: conglomerate neuronale provenind din celulele migrate din centrul oval şi glia, parţial sub formă de ghirlandă sau nodulare şi vizibile macroscopic
- **tipuri:**
  - ➢ heterotopii ghirlandiforme: poziţie subcorticală, indicaţia unei tulburări a dezvoltării scoarţei
  - ➢ heterotopii nodulare: poziţie subependimară, fără tulburări obligatorii de dezvoltare corticală
- **tablou clinic**: heterotopii singulare fără semnificaţie clinică; s-au descris însă şi pareze, crize epileptice şi retard minime

Pahigirie

- **definiţie**: dezvoltarea defectuoasă a scoarţei creierului (numai puţine şanţuri largi şi profunde ale scoarţei cerebrale)
- **tablou clinic:** deficite neurologice focale, debilitate, crize epileptice

Polimicrogirie

- **definiţie**: dezvoltarea defectuoasă a girusurilor cerebrale, care sunt mici şi se datorează tulburărilor de dezvoltare
- **tablou clinic**: dificultăţi de mişcare, tulburări psihice, deficite

Lisencefalie(Agirie): absenţă completă a dezvoltării cerebrale (lipsesc toate şanţurile = agirie) nu este compatibilă cu viaţa

2.12.2.2. *Porencefalie*

Definiţie: formări de cavităţi circumscrise şi defecte chistice ca rezultat al tendinţei manifeste spre topirea (macerarea) unor părţi ale creierului imatur; pseudochisturile cerebrale pot comunica cu spaţiul subarachnoidal sau cu ventriculul

Tipuri

- **porencefalie necrotico-encefaloclastică**, urmare a unei tulburări de vascularizare, pseudocitoze
- **porencefalie disrafic-schizencefalică** în corelaţie cu o tulburare disrafică

Tablou clinic: în funcţie de localizare şi extindere, dificultăţi de mişcare, crize comiţiale

2.12.2.3. *Agenezia corpului calos*

Patologie

- malformaţiile comisurilor pot implica atât corpul calos, cât şi septumul
- lipsa parţială sau completă a corpului calos se conturează în a 3-a lună embrionară
- asociate pot fi: micro-/macrocefalia, displazii ale feţei, malformaţii ale extremităţilor şi scheletului, meningeoame, lipoame, fibroame, asimetrii craniene

Tablou clinic: întârzierea dezvoltării în cca 50%, crize epileptice, pareze cerebrale; anomalia poate rămâne clinic discretă (descoperire întâmplătoare în CT)

2.12.3. Malformaţii disrafice

Definiţie: tulburări de închidere a tubului neural, rostral sau caudal; dezvoltare deficitară a măduvei sau întârzierea proceselor de închidere a plăcii neurale; iau naştere în faza embrionară timpurie

2.12.3.1. *Anencefalie*

Epidemiologie: incidenţă 0,1:0,7/1000 nou-născuţi

Patologie: lipsa calotei craniene, encefal aplastic, poziționare normală a mezencefalului și punții, schelet normal al feței ("cap de broască")
Diagnostic suplimentar: mișcări fetale anormale constatate prin ultrasonografie și aplazia craniană permit o diagnosticare timpurie și ca urmare o întrerupere a sarcinii (deoarece fătul nu supraviețuiește); ca la toate defectele tubului neural, α-fetoproteina mărită în ser și la amniocenteză (a 14-a – a-16-a săpt. de sarcină)

2.12.3.2. *Meningoencefalocel*

Definiție: herniere locală, pe linia mediană, acoperită de piele intactă, incluzând meninge și părți ale creierului

2.12.3.3. *Spina bifida*

Definiții: tulburări disrafice în zona coloanei vertebrale și a măduvei spinării:

- **rahischisis** = lipsa obturării tubului neural
- **meningocel** = protruzia durei și arahnoidei, tumefieri chistice cu poziție normală a măduvei spinării în canalul spinal deschis
- **mielomeningocel**: hernierea măduvei spinării sau cozii de cal împreună cu arahnoida în caz de defect osos și dural
- **spina bifida ocultă**: defect osos de fuzionare a lamelor arcului vertebral ale uneia sau mai multor vertebre lombare sau sacrate
- **diastematomielie**: protruzia unei creste osoase sau a unei benzi fibroase în canalul spinal, cu compresiune medulară
- ***tethered cord***: adeziunea măduvei sau a rădăcinilor nervilor din canalul spinal cu leziuni de tracțiune

Epidemiologie
prevalență a spinei bifida 1:1000

- prevalență a spinei bifida ocultă 1% (apreciat, deoarece cel mai frecvent este asimptomatic)

Etiologie: multifactorială: factori genetici, influențe exogene (efect al mărimii tumefierii; experimental pe animale prin iradiere [Rœntgen], avitaminoze, alcool, tutun, clomifen, acid valproic)
Tablou clinic

- **localizare**: mai frecvent lombosacrată
- disrafiei i se asociază adesea hipertricoză, tulburări de pigmentare, nevi, fistulă
- **simptomatologie transversală senzitivo-motorie:** (pag 30), mai mult sau mai puțin manifestă, în funcție de gradul malformației și al nivelului leziunii
- hidrocefalia (p. 205), risc mărit de infecție, deformări secundare ale scheletului

Diagnostic suplimentar

- prenatal: amniocenteză (creșterea α-fetoproteinei)
- radiografii ale coloanei vertebrale: defecte dorsale de închidere
- IRM, mielografie, confirmarea unei participări meningeale și medulare

Diagnostic diferențial: secțiune traumatică la naștere, tumori spinale (p. 194), sindromul arterei spinale anterioare (p. 192)
Terapie

- **spina bifida aperta**: închidere operatorie în decurs de 24-36 de ore post-partum
- ***tethered cord***: controale ale evoluției și operație precoce
- **hidrocefalie**: șunt ventriculo-artrial
- **tulburări ale vezicii**: cateterizare intermitentă
- **deformări secundare**: tratament ortopedic

2.12.3.4. *Sindrom Dandy-Walker*

Definiție: defecte embrionare (determinate nongenetic) cu lărgire chistică a ventriculului 4, disgenezie a creierului mic și atrezie a orificiilor Luska și Magendie
Epidemiologie: incidență 2/100000 nou născuți
Patologie: tulburări în dezvoltarea embrionară timpurie, disgenezie a creierului mic, adesea și a corpului calos, malformații faciale și cardiovasculare, obturarea orificiilor Luska și Magendie
Tablou clinic: hidrocefalie (la 77% în primul an de viață), circumferință mărită a capului în hidrocefalie (90%), retard intelectual, simptome cerebrale (15%), ocazional crize epileptice, angioame cutanate, malformații cardiovasculare
Diagnostic suplimentar

- ultrasunete: la nou-născuți cu evidențierea lărgirii ventriculului 4
- imagistică cerebrală: ventricul 4 mărit chistic, displazia creierului mic, displazia corpului calos

Terapie: dirijare LCR prin șunt

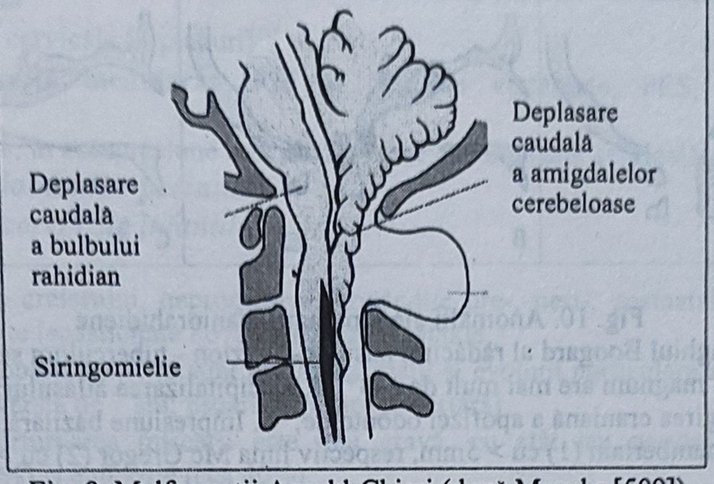

Fig. 9. Malformații Arnold-Chiari (după Masuhr [509])

Prognostic

- mortalitate 10%
- 50% dintre copiii operați ating un IQ > 80

2.12.3.5. *Malformații Arnold-Chiari (MAC)*

Definiție: malformație embrionară timpurie neuroscheletică cu malformații rombencefalice, mezencefalice, diencefalice și telencefalice (fig. 9)

Epidemiologie: incidență 1/250000 născuți

Patogeneză: tulburarea timpurie a genezei organelor (săptămâna embrională 5-6) → angajarea creierului mic în canalul cervical superior → tulburări de evacuare a LCR/stenoză de apeduct/ prin herniere a părților creierului mic →în 2/3 formarea hidrocefaliei și interesarea nervilor cranieni bulbari și a nervilor cervicali superiori

Tipuri:

- **tip I**:
  - simptomatic adesea la vârstă adultă (40-50 de ani)
  - boli asociate: siringomielie (p. 190), anomalii ale joncțiunii craniocervicale
  - simptome: deficite ale nervilor cranieni bulbari, torticolis, migrene, amețeală, nistagmus
  - terapie: decompresie occipitală și/sau șunt
- **tip II**: ca I, suplimentar malformații telencefalice și lombosacrate
  - boli asociate: siringomielie (20%) sau hidromielie (40%) prin obturarea orificiilor Luska și Magendie
  - simptome: hidrocefalie (p. 205) la scurt timp după naștere
  - terapie: operație – șunt timpuriu și decompresie occipitală
- **tip III**: ca II, suplimentar encefalocel occipital/cervical și spina bifida cervicală; cea mai gravă formă a MAC, speranță de viață redusă; terapie ca la tipul II

Diagnostic suplimentar

- radiografii native ale craniului: aplatizarea cavității craniene posterioare, foramen magnum dilatat
- IRM cranian: hernierea amigdalelor cerebeloase în canalul cervical, siringomielie, encefalocel, meningocel

Diagnostic diferențial: MS (p. 113), tumori de fosă posterioară /de măduvă cervicală

Terapie: instalarea unui șunt în cazul hidrocefaliei; decompresiune suboccipitală în disfuncția trunchiului cerebral și pareze ale nervilor cranieni bulbari (dificultăți de înghițire și respirație, tetra- sau parapareze)

2.12.3.6. *Craniostenoze*

Vedere de ansamblu

Tip/parte a stenozei craniene	**osificarea suturilor**
Dolicocefalie (craniu lung), scafocefalie (56%)	sutura sagitală
Plagiocefalie (cap strâmb cu craniu asimetric (13%)	sutura coronară unilaterală
Acrocefalie (cap sub formă de turn ascuțit)(12%)	sutura coronară unilaterală
Oxicefalie (cap ascuțit) (15,8%)	toate suturile

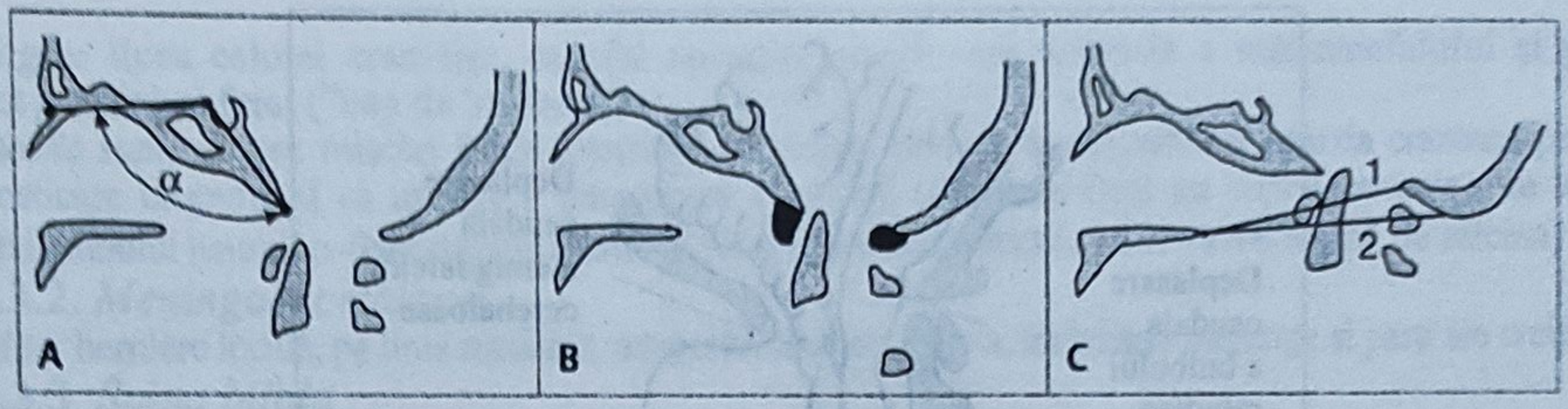

Fig. 10. Anomalii ale joncţiunii craniorahidiene
A. Platibazie: unghiul Boogard al rădăcinii nasului –"nazion - tuberculum sellae" – marginea anterioară a foramen magnum are mai mult de 143°; B. Occipitalizarea atlasului: îngustarea foramen magnum şi cu prelungirea craniană a apofizei odontoide; C. Impresiune bazilară: odontoida depăşeşte linia Chamberlain (1) cu > 5mm, respectiv linia Mc Gregor (2) cu > 7 mm

Tablou clinic: înfundarea intracraniană a contururilor găurii occipitale, mai târziu tulburări de dezvoltare, crize convulsive, semne de HIC

2.12.4. Anomalii ale joncţiunii craniocervicale

2.12.4.1. *Platibazia*

Definiţie: aplatizarea bazei de craniu, unghi între clivus şi cavitatea craniană > 143 grade (fig. 10 a): izolat, fără semnificaţie clinică

2.12.4.2. *Occipitalizarea atlasului*

Definiţie: alipirea arcului anterior al atlasului de marginea anterioară a lui foramen magnum; posibilă spina bifida asimptomatică a arcului anterior al atlasului. Arcul posterior al atlasului poate fi şi el alipit de foramen magnum; uneori compresiuni bulbare

2.12.4.3. *Impresiunea bazilară*

Definiţie: asimilarea atlasului în cavitatea craniană posterioară, îngustarea foramen magnum şi prelungirea craniană a odontoidei (fig. 10 C), eventual cu compresiune bulbară

Boli asociate: malformaţie Arnold-Chiari (vezi mai sus)

Tablou clinic

- dureri occipitale şi cervicale
- leziunea măduvei cervicale, deficite ale nervilor cranieni bulbari, mai rar vertij, greaţă, diplopie, torticolis

Diagnostic suplimentar

- **radiografii native de craniu**: nivelul odontoidei, în cazul anomaliei vârful odontoidei depăşeşte:
  - linia Chamberlain cu mai mult de 5 mm
  - linia Mc Gregor: marginea posterioară a palatului osos – punctul cel mai de jos al osului occipital cu > 7 mm
  - linia bimastoidiană antero-posterioară
- **diagnosticul disfuncţiilor de trunchi cerebral** PEA, ENG, reflexe ale trunchiului cerebral

Terapie: conservatoare (gimnastică medicală, măsuri fizice, de ex. colier la nivelul regiunii cervicale); în prezenţa sindromului de trunchi cerebral, a sindromului cerebelos, sau a compresiunii nervilor cranieni bulbari se face decompresie prin rezecţie suboccipitală

2.12.4.4. *Sindrom Klippel-Feil*

Definiţie: tulburări embrionare frecvent familiale cu formarea de bloc cervical (frecvent vertebra 2-3), eventual cu spina bifida cervicală

Patogeneză: lipsa diferenţierii segmentare a coloanei cervicale în embriogeneză

Boli asociate: spina bifida, occipitalizarea atlasului, palato-schizis, siringomielie, surditate congenitală, malformaţii cardiace ş.a.

Tablou clinic

- **aspect**: gât scurt, pilozitate capilară diminuată, nivel ridicat al umerilor, gât strâmb, dificultăţi de mişcare a coloanei cervicale
- **neurologic**: eventual tetrapareză spastică, ocazional parestezii radiculare şi dureri ale extremităţilor superioare

Diagnostic suplimentar

- radiografii cervicale (4 planuri)
- **cu compresia medulară**: IRM al coloanei vertebrale, PES, stimulare magnetică transcraniană

Terapie: măsuri fizice; în compresiune medulară se face decompresie cervicală

2.12.5. Tulburări dobândite perinatal

2.12.5.1. *Paralizii cerebrale infantile*

Generalități

- leziuni ale creierului, neprogresive, dobândite pre-, peri-, postnatal, având în prim-plan dificultăți de motilitate (spasticitate 80%), diskinezii, ataxie
- în encefalopatia spastică sunt posibile variații și evoluții particulare ale dezvoltării motorii (ameliorare până la vârsta de 7 ani; ușoară agravare pubertară)
- cu cât perturbarea mișcării este mai gravă, cu atât iau naștere handicapuri psihice suplimentare (30-40%) și epilepsie (cca 40%)

Epidemiologie: prevalență 1,1-2/1000 nașteri (risc deosebit pentru născuți prematur <1500g)

Etiologie: > 50% cauze prenatale (de ex. cauze intrauterine de tip infecție, anoxie); max. 15% cauze perinatale (de ex. asfixie la naștere), apoi: meningită la sugar, rar icter nuclear/incompatibilitate factor Rh

Patologie

- **leucomalacie periventriculară** (sonografie transfontanelară/IRM), corelare cu dipareze spastice
- **infarcte congenitale, defect porencefalic** (sonografie/IRM, corelare cu hemipareze)
- **malformații centrale** de ex. schizencefalie (sonografie/IRM)
- **leziuni ale ganglionilor bazali** în caz de icter nuclear (IRM)

Tablou clinic

- **distribuție**: hemipareze spastice, tetrapareze spastice, accentuate predominant brahiale sau crurale, simetrice sau asimetrice
- **tip**: spastic, diskinetic; mixt; hiper/hipotonie musculară
- **gradul de invaliditate** (după OMS);
  - grad I: puține lezări funcționale
  - grad II: mers liber
  - grad III: fără mers autonom până la vârsta de 5 ani
  - grad IV: fără mișcări voluntare, perturbarea gravă a funcțiilor mâinii

Diagnostic: de regulă nu este posibil fără luarea în considerare a evoluției clinice, neputându-se vorbi de o "siguranță" înainte de vârsta de 5 ani

Diagnostic suplimentar: **prim diagnostic** virusologic (de ex. CMV), EEG, screening metabolic; IRM-cranian; examinarea funcțiilor vederii și auzului

Diagnostic diferențial: hidrocefalie, malformații craniene posterioare (malformații Dandy-Walker, Arnold-Chiari, tulburări de postură având cauză cerebrală), boli degenerative, paralizie spatică spinală

Terapie

- **fizioterapie, ergoterapie și logopedie** (cu definirea țelului), asigurarea cu materiale ajutătoare
- **supraveghere ortopedică.** asigurarea cu proteze, controlul dezvoltării șoldului, operație (?)
- **supravegherea ochilor și ORL**
- **supraveghere gastroenterologică:** tulburări de deglutiție, reflux, aspirație, alimentare specială ?
- **în cazul spasticității în prim-plan**: toxină botulinică A, administrare de baclofen pe cale intratecală, rizotomie dorsală selectivă

2.13. Tulburări de circulaţie ale LCR

T. Mergner şi C. Maurer (versiune medicală de Aurora Constantinescu)

2.13.0.1. *Hidrocefalia cu presiune normală (HPN)*

Etiologie

- **HPN idiopatică (iHPN):** cauza nu poate fi elucidată; asociere frecventă cu hipertensiune arterială, leziuni cerebrovasculare şi diabet zaharat; evoluţie cronică progresivă (luni până la ani)
- **HPN secundară (sHPN):** arahnoidită după o hemoragie subarahnoidiană, traumatică, postmeningitică sau postoperatorie (de ex. rezecţie tumori), postmeningită neoplazică, postiradiere craniană; evoluţie relativ rapidă (zile până la săptămâni)

Epidemiologie: prevalenţă 30:100000, incidenţă 10:100000/an; M: F cca 2:1 (aprecieri proprii); distribuţia pe vârste la iHPN cu vârf între deceniile 6-7 ale vieţii (cca 25% < 50 de ani); sHPN indiferent de vârstă

Patogeneză (ipotetică)

- **principii de bază:**
  - căile de evacuare intracerebrale ale LCR libere, căile extracerebrale pentru resorbţie (hidrocefalie comunicantă) sau resorbţia însăşi perturbate (hidrocefalie nearezorbtivă)
  - resorbţie iniţială prin granulaţiile Pacchioni de-a lungul sinusului sagital superior; în caz de creştere a presiunii şi de-a lungul durei nervilor cranieni şi rădăcinilor nervilor spinali, ulterior transependimal
- **rezistenţă mărită cu resorbţie** în zona arahnoidei → formarea unui echilibru între producţia de LCR şi resorbţia acestuia sub nivelul producţiei
- **oscilaţii ale presiunii** (între altele unde-B, pulsaţii ale plexului coroidian) cu efect asupra peretelui ventriculului → dilatarea ventriculului şi trecerea transependimală a LCR în ţesutul cerebral periventricular (histopatologic: ruptura ependimului) → lezarea substanţei albe
- elasticitate redusă a ţesutului cerebral

Tablou clinic

- **triada**: dificultăţi la mers, demenţă şi tulburări sfincteriene (vezi mai jos)
- **dificultăţi de mers** (>85%): încet, cu paşi mărunţi, cu bază largă de susţinere, nesigur, cu împiedicări de sol ("tulburare frontală a mersului", "apraxia mersului", respectiv "dispraxia mersului")
  - mers semnificativ ameliorat când pacientul se poate sprijini
  - în poziţia culcat o bună mobilitate a picioarelor
  - în stadiu avansat ortostaţiunea şi şederea la marginea patului sunt afectate → imobilizare la pat
  - alte tulburări motorii (facultative): tremor, hipertonie musculară şi hiperreflectivitate osteo-tendinoasă cu extindere spre membrele superioare → dificultate la scris
- **demenţă** (60-80%) (p. 15): adesea relativ puţin manifestă; dificultăţi ale atenţiei, gândirii şi concentraţiei, reducerea iniţiativei şi interesului, tulburări vizual-spaţiale de orientare, de calcul; în cazuri grave apare mutism akinetic
  - simptome psihiatrice (facultativ): agitaţie, halucinaţii, depresie, confabulaţii, episoade delirante
- **tulburări sfincteriene** (30-60%) (p. 304): micţiuni imperioase sau incontinenţă ca simptom mai tardiv; defecaţia numai rareori afectată
- **tulburări ale oculomotricităţii (facultativ):** nistagmus, acuitate vizuală scăzută bilateral

Examinare: nistagmus, tulburări de oculomotricitate, examinare neuropsihologică (detalii vezi mai jos)

Diagnostic suplimentar

- **imagistică (CT, IRM):** lărgirea spaţiilor lichidiene interne, cisterne bazale dilatate sau chiar largi, apeduct şi ventricul 4 liber, ştergerea şanţurilor corticale, leziuni periventriculare ale substanţei albe (cu precădere în jurul coarnelor anterioare şi posterioare ale ventriculilor)
  - leziuni vasculare auxiliare nu pledează împotriva existenţei unui iHPN
- **puncţie lombară (de probă)** (p. 389) prelevare de 40-50 ml LCR (de regulă nu există nici un sindrom postpuncţional de tipul hipotensiune LCR); când nu se observă nici o ameliorare a simptomelor, de la caz la caz se poate repeta după 3-4 săptămâni
  - examinarea mersului înainte/după puncţie (mărimea pasului, viteza)
  - scurtă testare neuropsihologică înainte şi după puncţie:
    - fluenţa vorbirii: numărul numelor de fete, respectiv (la a doua examinare) de băieţi în 2 minute
    - scăderi seriate: 100 minus 7, respectiv (la a doua examinare) 100 minus 8; se integrează timpul până se ajunge sub 50 (greşelile trebuie corectate)

- memorie verbală: învăţarea unei liste de 8 cuvinte (se repetă de 3 ori cuvânt cu cuvânt), apoi urmează reproducerea; se notează numărul cuvintelor bine denumite

- **ENG**: mişcări sacadate de urmărire a imaginilor, acuitate vizuală diminuată
- **EEG**: modificări generale de diferite gravităţi
- **SPECT**: debite circulatorii micşorate global, de asemenea consumul cerebral de oxigen, utilizarea cerebrală a glucozei, volumele cerebrale de sânge sunt scăzute
- **măsurare continuă a presiunii LCR intracraniene**: fără o creştere de durată a presiunii intracraniene, adesea la limita superioară a normalului (10-15 cm H_2O) şi >10% a undelor-B în 24 de ore
- **măsurarea rezistenţei de scurgere a LCR** la infuzie de lichide în spaţiul LCR, astăzi mai frecvent prin măsurarea ventriculară a presiunii

Terapie

- **puncţie lombară repetată** la pacienţi inoperabili sau în cazul ameliorării de durată după fiecare puncţie
- **operaţie**: cateter ventricular cu valva de medie şi înaltă presiune
  - factori prognostici pentru succesul operaţiei:
    - favorabili: puncţie lombară de probă cu îmbunătăţirea deficitelor de motilitate aflate în prim-plan, la şanţ suprasilvian îngust în CT, apariţie de mai multe unde-B în măsurarea presiunii
    - nefavorabili: demenţa aflată pe prim-plan, fără dificultate de mers, lărgirea şanţului suprasilvian în CT (atrofie corticală), durata evoluţiei >2-3 ani
  - preoperator, rezultatele tratamentului: începând din 1970 îmbunătăţirea rezultatelor prin diagnostic preoperativ mai bun, în special la iHPN (40-50% mărit la >70% rată de ameliorare)
  - complicaţii (5-30% dintre pacienţi): infecţii ale şuntului (eventual profilaxie cu antibiotice), higrome subdurale, respectiv hematoame (mai ales la oameni mai vârstnici, prin hiperfuncţie relativă şunt), disfuncţie şunt
  - evoluţie postoperatorie:
    - dificultăţi la mers, reducerea activităţii globale, tulburări ale gândirii şi motilităţii fine
    - scăderea diametrului ventriculului numai la cca 50% dintre pacienţi
    - hipodensităţile periventriculare pot diminua

Diagnostic diferenţial

- **"apraxia mersului":**
  - boala Alzheimer (p. 152): în demenţă cronică, în imagistică şanţul suprasilvian este mai evident, eventual cu accentuare parietală
  - boala Binswanger (p. 47); anamnestic adesea deficite focale neurologice; vorbire ştearsă sau dizartrică, tulburări de afectivitate
  - sindrom parkinsonian (pag, 165); dificultăţi asemănătoare ale mersului mai ales pentru forma vasculară cu predominanţă la membrele inferioare (*lower body parkinsonism*)
  - "tulburări senile ale mersului": adesea condiţionate de factori cardiovasculari, medicamente, scăderea acuităţii vizuale, tulburări de sensibilitate şi frica de cădere; în plus, la bătrâni apare o tendinţă de încetinire a mersului, mers cu paşi mărunţi şi posibilitate redusă de menţinere, asemănător HPN şi celor trei afecţiuni numite anterior ("segment final comun")
- **ventriculi mari în imagistică:**
  - hidrocefalia obstructivă: întârzierea evacuării de LCR în zona orificiilor Monro, a apeductului sau a orificiilor Luschka şi Magendie (congenital, prin hemoragii, inflamaţii cu sinechii, anomalii de dezvoltare craniocervicale, tumori)
    - tablou clinic: migrene subacute, greaţă, redoarea cefei, tulburări ale conştienţei: trecătoare, eventual dependente de poziţie sau fluctuante (tulburări intermitente ale evacuării de LCR); staza papilară poate lipsi în faza acută sau la o vârstă înaintată
    - diagnostic suplimentar: CT: atenţie: puncţia lombară contraindicată din cauza pericolului de angajare
    - terapie: operaţie pentru montarea unui şunt
  - hidrocefalia obstructivă compensată: hidrocefalie obstructivă din copilărie cu echilibru între producţia şi resorbţia de LCR la un nivel scăzut; eventual decompensare a echilibrului la vârsta adultă
    - diagnostic suplimentar: Roentgen cranian nativ ("impresiuni digitale"), IRM cerebral (hiperintensităţi periventriculare), măsurarea presiunii LCR
  - hidrocefalie prin perturbarea rezsorbţiei: lărgirea ventriculului fără hipertensiune intracraniană

2.13.0.2. *Pseudotumora cerebrală (PTC)*

Sinonim: hipertensiune intracraniană benignă sau idiopatică
Generalități: presiune intracraniană mărită fără semne de proces expansiv; fără clasificare nosologică (segmente finale patogenice comune ale diferitelor boli, parțial, de etiologie necunoscută)
Epidemiologie: incidență: 1:100000/an (cu predilecție femei la vârsta fertilă 19:100000/an); F: M =8:1
Etiologie/clasificare

- **sindrom PTC primar (idiopatic)**
  - factori favorizanți: supraponderalitate
  - factori nesiguri:
    - tulburări endocrinologice: suprarenale (boala Addison, boala Cushing), tiroidă (hipotireoză), hipofiză (adenom hipofizar, acromegalie), paratiroide (hipoparatiroidism)
    - tulburări hematologice: anemie (deficit de fier, anemie pernicioasă, policitemia vera)
    - tulburări metabolice: defecte enzimatice (galactosemie, deficit anti-chemotripsină), mucoviscidoză, hiper/hipovitaminoze (vitaminele A, D)
    - medicamente: antibiotice (tetracicline, nitrofurantoin), psihofarmaceutice (chlorpromazin, fluoridazin, lithium); contraceptive orale, fenitoin, indometacin, amiodaron, corticosteroizi
- **sindrom PTC secundar**, cauze: supraproducție de LCR (papilom al plexurilor coroide), tulburări de circulație a LCR-ului (anomalie de trecere craniocervicală, tumoră spinală), tulburări de resorbție a LCR-ului în tromboze ale sinusului (fistulă AV durală, tumori, metastaze) sau creșterea presiunii venoase (insuficiență cardiacă dreaptă, boli cronice ale căilor respiratorii), compoziție patologică a LCR-ului (sindrom Guillain-Barré, boala Behçet, LES, tumori spinale)

Tablou clinic

- **simptome sugestive**: triada: migrene, edem papilar și tulburări ale acuității vizuale
- **migrenă** (75-100%); frecvent pulsatilă, accentuată frontal sau occipital, frecvent cu greață și vomă, adesea debut unilateral, uneori durere retrobulbară sau durere la mișcarea ochilor; frecvent îmbunătățire după puncție lombară
- **edem papilar bilateral** (cca 100%)
- **simptome vizuale:**
  - scăderea acuității vizuale (50%), de tip cronic progresivă prin mărirea petei oarbe, îngustarea câmpului vizual monocular
  - ocazional amauroza tranzitorie, mono- sau binoculară de cca 1 minut durată ("amaurosis fugax"), și scurte fotopsii sau/și diplopie (30% prin pareze de deviere uni- sau bilaterale)
- **leziuni asociate**: tinitus, redoarea cefei

Diagnostic suplimentar

- **oftalmoscopie/campimetrie**: stază papilară bilaterală, pată oarbă mărită sau alte îngustări ale câmpului vizual
- **CT**: excluderea unei formațiuni expansive intracraniene; aspect normal sau sistem ventricular lărgit; sau *empty sella* (probabil urmare a unei "apoplexii" hipofizare prin presiune intracraniană mărită
- **presiune LCR lombară** (poziție laterală): 20-25 cm H2O = valoare limită, >25 cm H_2O = sigur patologic
  - ATENȚIE: angajarea postpuncțională nu reprezintă un pericol, cu toată presiunea mărită
- **clarificare diagnostică privind o tromboză de sinus (cauzale)** (→ p. 51) [140]

Terapie

- **scăderea ponderală**
- **terapie în trepte** (după Wietholter) [868]:
  - primă manifestare fără reducerea acuității vizuale: PL evacuatoare cu 20-50 ml
  - primă recidivă fără reducerea acuității vizuale: PL repetată, control LCR la intervale de timp
  - primă manifestare sau recidivă cu reducerea acuității vizuale: PL repetată, controlul presiunii LCR 1 x/săptămână, controlul fundului de ochi de 2 ori pe zi
  - a doua recidivă cu reducerea acuității vizuale, nici o scădere durabilă de presiune prin PL: PL zilnic, încercare cu acetazolamid (Diamox® Ig/zi p.o.), furosemid (Lasix® 250 mg/zi p.o), controlul acuității vizuale – fund de ochi de 2 ori pe zi
  - nici o scădere durabilă medicamentoasă a presiunii: fereastră optică, șunt ventriculoperitoneal
  - când nu poate fi exclusă tulburarea de evacuare venoasă: heparinizare

2.13.0.3. *Sindromul de hipotensiune idiopatică a LCR*

Sinonim: hipotensiune intracraniană spontană, aliquoree (Schaltenbrand 1938)

Patogeneză: frecvent neclară; mecanisme presupuse:

- **pierdere de LCR**: prin rupturi oculte ale durei, frecvent în zona rădăcinilor nervoase spinale, de ex. după uşoare traumatisme sau tuse puternică
- **producţie redusă de LCR** de ex. prin spasme ale vaselor coroidiene

Tablou clinic: migrene în poziţie ortostatică (ca şi migrena postpuncţională), uşor meningism; rar: deficite ale nervilor cranieni (N. abducens), greaţă, vomă, vertij nesistematizat, tinitus (posibil prin modificarea presiunii intralabirintice)

Diagnostic suplimentar

- **examinare LCR:**
  - ➢ presiune LCR < 6 cm H_2O (asemănător cu "puncţia oarbă", aerul este absorbit în spaţiul subarahnoidiană), LCR trebuie aspirat cu seringa
  - ➢ uşoară pleiocitoză (limfocitară) (posibilă prin iritaţie meningeală), uşoară creştere a proteinelor (posibil prin reducerea fluxului de LCR în spaţiul subarahnoidian lombar)
  - ➢ citologie: diagnostic diferenţial cu meningită neoplazică
- **IRM**: posibilă îngroşare difuză a menigelui la examinarea cu substanţă de contrast ("pahimeningită hipertrofică"); eventual cisternografie pentru confirmarea defectelor durei mater, respectiv a unei circulaţii accelerate a substanţei de contrast

Diagnostic diferenţial

- **al tabloului clinic**: migrenă postpuncţională
- **al rezultatului IRM**: meningită neoplazică (p. 140), reacţie meningeală postpuncţională, operaţie, traumatism, hemoragie subarahnoidiană (p. 55); reacţie inflamatorie (tuberculoză, lues, boala Boeck, granulomatoza Wegener)

Terapie: aport de lichide (de ex. soluţie 0,9% NaCl 2 litri/zi i.v.), eventual teofilină (—>creşterea producţiei de LCR), mineralo-/glucocorticoizi; în leziuni ale durei mater confirmate se încearcă cu plastie epidurală

Evoluţie: adesea monofazică; remisiune completă în decurs de săptămâni până la luni

Complicaţii: higroma, hematom subdural prin ruperea venelor pontine la desprinderea creierului de dura

2.14. Boli metabolice

(versiune medicală de Aurora Constantinescu)

2.14.1. Boli mitocondriale

B. Landwehrmeyer

2.14.1.1. *Generalităţi*

Epidemiologie: incidenţă 6/1000000/an, manifestare clinică posibilă la orice vârstă, cel mai frecvent în cadrul primelor două decade ale vieţii

Genetică

- **transmisie maternă:** mamele transmit mitocondriile lor şi astfel mutaţia lor mitocondrială (mtADN) se transmite copiilor lor; numai fiicele transmit mai departe mutaţia; din cauza distribuirii aleatoare a mitocondriilor cu mtADN mutant şi mtADN normal în diferite celule/ţesuturi —> fără variabilitate a expresiei fenotipice

Fiziopatologie

- perturbarea producerii de energie la nivel mitocondrial este mai evidentă în organe cu activitate metabolică intensă (muşchii striaţi, miocard, SNC), unde apar şi semnele clinice
- manifestarea clinică este generată de:
  - ➢ transferul de energie al ţesutului respectiv
  - ➢ cantitatea mtADN mutant în organul respectiv, precum şi
  - ➢ defect biochimic:
    - o perturbarea transportului de substrat în mitocondrii (de ex. deficit de carnitină)
    - o perturbarea utilizării substratului, de ex. deficit de piruvat-dehidrogenază, deficit de piruvat-carboxilază(de ex. unele cazuri cu sindrom Leigh)
    - o perturbarea cuplajului oxidare şi fosforilare (de ex. miopatie Luft)
    - o perturbarea lanţului respirator (număr mai mare de mitocondriopatii)

Tablou clinic

- aspect clinic foarte variabil; sindroame clinice delimitabile: oftalmoplegie externă cronic progresivă, sindrom Kearns-Sayre (SKS), epilepsie cu mioclonus şi *ragged red fibres* (MERRF), miopatie cu encefalopatie mitocondrială, acidoză lactică şi episoade *stroke-like* (MELAS); atrofia optică Leber, sindrom Leigh, acidoze lactice familiale fatale, sindrom renal Fanconi

- un număr semnificativ de pacienţi cu o perturbare a lanţului respirator mitocondrial (cu precădere pacienţi cu encefalopatii) nu se supun acestor reguli: sunt descrise şi excepţii ale acestor sindroame; patologia este definită clinic şi paraclinic
- din cauza spectrului larg de simptome care pot preceda mïtocondriopatiile, orientarea diagnostică este dificilă
- **combinaţii clinice de simptome care sugerează mitocondriopatie**: deficit motor proximal, ptoză şi oftalmoplegie externă (de regulă fără diplopie!), distonie şi oftalmoplegie externă, retardare/demenţă psihomotorie şi hipotonie musculară, crize convulsive (± mioclonus), deficit staturo-ponderal, hipoacuzie prin urechea internă, ataxie, degenerarea retinei
- cuantificarea simptomelor sugestive clinice pe o mitocondriopatie
  - ➢ simptome de rangul 1:
    - o tablou clinic: transmisie maternă, oftalmoplegie externă progresivă
    - o laborator: acumulare subsarcolemică de mitocondrii în biopsia musculară (*ragged red fibres* la coloraţia tricrom-Gomori), nivel crescut de lactat în ser/LCR, CT: leziuni hipodense în putamen
  - ➢ simptome de rangul 2: miopatie, epilepsie-mioclonică, ataxie, surditatea urechii interne, episoade asemănătoare apoplexiei după crize convulsive
  - ➢ simptome de rangul 3: dificultăţi de creştere (sugari), înălţime mică, retardare psihomotorie, demenţă, retinită pigmentară, atrofie optică, cardiomiopatie. acidoză metabolică din infecţii grave

Diagnostic suplimentar

- **laborator:**
  - ➢ ser: lactat, prelevat în repaus (mărit la < 50%; test screening pentru mitocondriopatii modificat) piruvat, corpi cetonici, CK
  - ➢ LCR: creşterea lactatului, eventual creşterea proteinelor
- **CT-cranian**: leziuni hipodense (cortical, ganglioni basali) şi calcificări, mai ales în ganglionii basali, eventual atrofie corticală/cerebrală
- **IRM**: hiperintensităţi în imaginile T2, cu precădere în ganglionii bazali şi zonele corticale
- **electrofiziologie:**
  - ➢ EEG: modificări generale (încetinirea ritmului de bază), unde focale lente sau potenţiale cu vîrfuri
  - ➢ EMG: semne miopatice: absente sau discrete; rar modificări neurogene; EMG normal, cu toate că există deficite musculare semnificative care pledează pentru miopatie metabolică (de ex. mitocondrială)
  - ➢ electroneurografie ENG: polineuropatie axonală sau demielinizantă, distală, mai ales în sindromul Leigh
- **test de încărcare:**
  - ➢ bicicletă ergometrică: lactatul crescut şi raportul lactat-piruvat crescut în sîngele venos
  - ➢ *à jeun*: lactatul crescut în sângele venos
- **biopsie musculară:**
  - ➢ microscopic normal: coloraţia tricrom-Gomori: *ragged-red-fibres* în > 4% a fibrelor musculare, neconfirmabil la cca 30% dintre pacienţi, mai ales la pacienţi cu encefalopatie (sindrom Leigh)
  - ➢ histochimic:
    - o citocrom-C-oxidaza (COC); mozaic COCS al fibrelor pozitive şi negative sau descreştere generală a activităţii COC; sensibilitate mai mare decât coloraţia tricrom-Gomori
    - o succinatdehidrogenaza: confirmarea acumulării de mitocondrii subsarcolemice; descreştere generală a reactivităţii succinat-dehidrogenazei
  - ➢ microscopie electronică: morfologie anormală a mitocondriilor, între altele cu incluziuni paracristaline în mitocondrii
  - ➢ biochimic: precizarea activităţii enzimatice: cel mai frecvent activităţi reduse ale complexului lanţului de respiraţie I şi IV; mai ales la pacienţii cu oftalmoplegie externă progresivă nu se confirmă nici un defect biochimic
- **examinări moleculare biologice** din sânge-EDTA, fibroblast sau ţesut muscular (important pentru pacienţii cu oftalmoplegie externă); confirmarea deleţiilor (de ex. SKS) sau mutaţiilor punctiforme (de ex. MERRF; MELAS)

- un număr semnificativ de pacienţi cu o perturbare a lanţului respirator mitocondrial (cu precădere pacienţi cu encefalopatii) nu se supun acestor reguli: sunt descrise şi excepţii ale acestor sindroame; patologia este definită clinic şi paraclinic
- din cauza spectrului larg de simptome care pot preceda mitocondriopatiile, orientarea diagnostică este dificilă
- **combinaţii clinice de simptome care sugerează mitocondriopatie**: deficit motor proximal, ptoză şi oftalmoplegie externă (de regulă fără diplopie!), distonie şi oftalmoplegie externă, retardare/demenţă psihomotorie şi hipotonie musculară, crize convulsive (± mioclonus), deficit staturo-ponderal, hipoacuzie prin urechea internă, ataxie, degenerarea retinei
- cuantificarea simptomelor sugestive clinice pe o mitocondriopatie
  - ➢ simptome de rangul 1:
    - o tablou clinic: transmisie maternă, oftalmoplegie externă progresivă
    - o laborator: acumulare subsarcolemică de mitocondrii în biopsia musculară (*ragged red fibres* la coloraţia tricrom-Gomori), nivel crescut de lactat în ser/LCR, CT: leziuni hipodense în putamen
  - ➢ simptome de rangul 2: miopatie, epilepsie-mioclonică, ataxie, surditatea urechii interne, episoade asemănătoare apoplexiei după crize convulsive
  - ➢ simptome de rangul 3: dificultăţi de creştere (sugari), înălţime mică, retardare psihomotorie, demenţă, retinită pigmentară, atrofie optică, cardiomiopatie. acidoză metabolică din infecţii grave

Diagnostic suplimentar

- **laborator:**
  - ➢ ser: lactat, prelevat în repaus (mărit la < 50%; test screening pentru mitocondriopatii modificat) piruvat, corpi cetonici, CK
  - ➢ LCR: creşterea lactatului, eventual creşterea proteinelor
- **CT-cranian**: leziuni hipodense (cortical, ganglioni basali) şi calcificări, mai ales în ganglionii basali, eventual atrofie corticală/cerebrală
- **IRM**: hiperintensităţi în imaginile T2, cu precădere în ganglionii bazali şi zonele corticale
- **electrofiziologie:**
  - ➢ EEG: modificări generale (încetinirea ritmului de bază), unde focale lente sau potenţiale cu vîrfuri
  - ➢ EMG: semne miopatice: absente sau discrete; rar modificări neurogene; EMG normal, cu toate că există deficite musculare semnificative care pledează pentru miopatie metabolică (de ex. mitocondrială)
  - ➢ electroneurografie ENG: polineuropatie axonală sau demielinizantă, distală, mai ales în sindromul Leigh
- **test de încărcare:**
  - ➢ bicicletă ergometrică: lactatul crescut şi raportul lactat-piruvat crescut în sîngele venos
  - ➢ *à jeun*: lactatul crescut în sângele venos
- **biopsie musculară:**
  - ➢ microscopic normal: coloraţia tricrom-Gomori: *ragged-red-fibres* în > 4% a fibrelor musculare, neconfirmabil la cca 30% dintre pacienţi, mai ales la pacienţi cu encefalopatie (sindrom Leigh)
  - ➢ histochimic:
    - o citocrom-C-oxidaza (COC); mozaic COCS al fibrelor pozitive şi negative sau descreştere generală a activităţii COC; sensibilitate mai mare decât coloraţia tricrom-Gomori
    - o succinatdehidrogenaza: confirmarea acumulării de mitocondrii subsarcolemice; descreştere generală a reactivităţii succinat-dehidrogenazei
  - ➢ microscopie electronică: morfologie anormală a mitocondriilor, între altele cu incluziuni paracristaline în mitocondrii
  - ➢ biochimic: precizarea activităţii enzimatice: cel mai frecvent activităţi reduse ale complexului lanţului de respiraţie I şi IV; mai ales la pacienţii cu oftalmoplegie externă progresivă nu se confirmă nici un defect biochimic
- **examinări moleculare biologice** din sânge-EDTA, fibroblast sau ţesut muscular (important pentru pacienţii cu oftalmoplegie externă); confirmarea deleţiilor (de ex. SKS) sau mutaţiilor punctiforme (de ex. MERRF; MELAS)

Terapie

- **cauzală:**
  - susținerea funcției mitocondriilor: combinație de vitamina C (mijloc de reducție: 4 g/zi) și vitamina K = fitomenadion (Konakion® = mijloc de oxidare) 20-40 mg/zi
  - coenzima Q (Ubichinon®) 15 mg/zi, creștere la 150 mg/zi în 4 săptămâni
  - levocarnitin (Biocarn®, L-Carn®) 2-4 g/zi
- **simptomatică:**
  - cu deficitul muscular: piridostigmin (Mestinon®)
  - cu tulburări de ritm maligne: implantare de pacemaker
  - cu crize convulsive: fenitoin, clonazepam

Prognostic

- evoluția progresivă precizată prin procentul de mtADN mutant/Wildtyp-mtADN (evoluții lente în cazul Wildtyp-ADN > 6%)
- **cauze de deces:**
  - cardiomiopatie → insuficiență cardiacă, tulburări de ritm
  - miopatie → insuficiență respiratorie, boli secundare
  - tulburare centrală a respirației → insuficiență respiratorie

2.14.1.2. *Oftalmoplegie externă cronic progresivă (OECP) [613]*

Etiologie: la 70% dintre pacienți cu OECP deleție a mtADN

Tablou clinic

- **pacient tipic**: adult, care în jurul vârstei de 20 de ani dezvoltă o ptoză bilaterală (poate fi asimetrică sau unilaterală); limitarea oculomotricității în toate direcțiile (mai ales la privirea în sus), adesea fără imagini duble; simptomele încep treptat și sunt lent progresive sau staționare
- **simptome facultative**: simptome SNC (distonie, ataxie, demență), miopatie proximală

Diagnostic suplimentar

- **biopsie musculară:** colorație tricrom-Gomori și citochrom-C-oxidază
- **examinare moleculară biologică** a țesutului muscular: deleția mtADN; rar mutații punctiforme
- **de regulă neconcludente**: lactat-ser/LCR, CK, procedee imagistice (în afară de pacienții cu simptome ale SNC asociate), EMG

Diagnosticare

- tablou clinic și biopsie musculară

Diagnostic diferențial: sindrom Kearns-Sayre (vezi mai jos); în plus retinopatie și albumină crescută în LCR

2.14.1.3. *Sindrom Kearns-Sayre (SKS) [324,540]*

Etiologie: de regulă deleția mtADN, biochimic atinse cu precădere complexele I și IV

Tablou clinic

- **pacient tipic**: copil sau tânăr (< 20 de ani), cu oftalmoplegie externă progresivă, retinită pigmentară, bloc de conducere cardiac și albumină semnificativ crescută în LCR, facultativ miopatie, simptome endocrine și simptome SNC
- **oftalmoplegie**: ptoză uni- sau bilaterală, motilitate limitată a globilor oculari (inițial afectat mai ales mușchiul drept superior), frecvent fără diplopie
- **retinită pigmentară** de tip sare-și- piper, frecvent fără modificări improtante ale acuității vizuale sau de câmp vizual
- **cardiomiopatie**: tulburări de ritm, defecte de conducere, cardiomiopatie obstructivă hipertrofică sau hipertrofie concentrică ventriculară stângă fără obstrucție
- **miopatie**: musculatura mimicii, mușchii faringelui (mușchii masticatori), mușchii esofagului superior, musculatura proximală, ineficienți la solicitări prelungite
- **simptome endocrine**: diabet zaharat, hipoglicemie, hipoparatiroidism, hipogonadism primar, hiperaldosteronism
- **simptome SNC**: ataxie, demență spastică, simptome extrapiramidale

Diagnostic suplimentar

- **laborator**: creșterea de lactat și albumină (> 1 g/l) în LCR
- **biopsie musculară** pentru coloratia tricrom-Gomori și citochrom-C-oxidază
- **examinare molecular-biologică** a limfocitelor și mușchilor

- **procedee imagistice** în caz de participare SNC
- **electrofiziologie** pentru confirmarea unei participări SNC subclinice; potenţiale evocate somatosenzitive, potenţiale ale trunchiului cerebral evocate acustic, stimulare magnetică transcraniană

Diagnostic: tablou clinic şi valori patologice de lactat sau biopsie musculară patologică sau confirmarea unei deleţii de mtADN

Diagnostic diferenţial: oftalmoplegie externă cronică progresivă; fără retinopatie, fără albuminorahie în LCR

Terapie: coenzimă Q (Ubichinon®), se începe cu 60 mg/zi oral şi se creşte în interval de o lună la 120-150 mg/zi (0,6-2,6 mg/kg), efect după 6-12 luni (!)

2.14.1.4. *Sindrom MERRF (Epilepsie, mioclonus şi* ragged red fibres*) [54,217]*

Etiologie

- transmis pe linie maternă sau sporadic
- frecvent (70-80%) mutaţie punctiformă la mtADN 8344 (A-»G în Lisin-tARN-Gen) [278], nu toate mutaţiile punctiforme la mtADN 8344 duc la un fenotip MERRF

Tablou clinic

- **tipic**: pacient de orice vârstă (5-75 ani) cu mioclonus, ataxie şi convulsii *ragged red fibres* în biopsia musculară
- **mioclonus** (p. 185): adesea indus de acţiune, zgomot, excitanţi vizuali
- **ataxia** mersului, a poziţiei statice şi a extremităţilor
- **epilepsie** diferite tipuri (focale, GM, *petit-mal*)
- **simptome facultative**: hipoacuzie urechea internă, atrofie optică, demenţă, migrenă, slăbiciunea membrelor (blândă, proximală), deformări ale picioarelor, neuropatie periferică, lipoame cervicale
- retinita pigmentară lipseşte la toţi pacienţii cunoscuţi până acum cu mutaţie punctiformă a mtADN 8344

Diagnostic suplimentar

- **biopsie musculară** pentru coloraţia tricrom-Gomori şi citocrom-C-oxidază
- **examinare biologică moleculară** a limfocitelor şi muşchilor
- **laborator**: facultativ se constată creşterea lactatului în LCR şi ser
- **procedee imagistice** de evaluare a SNC
- **electrofiziologie**: EEG (modificări generale, complexe vârf-undă generalizate în criză, cu localizare occipitală), potenţiale evocate somatosenzitive (creşterea PESs)

Diagnostic: tablou clinic şi fie biopsie musculară, fie confirmarea unei mutaţii punctiforme a mtADN

Terapie

- **cauzală**: nici o terapie recomandată
- **epilepsie**: clonazepan (Rivotril®), fenitoin (de ex. Zentropil®) sau valproat (de ex. Orfiril®)

2.14.1.5. *Sindrom MELAS (miopatie, encefalopatie, acidoză lactică şi episoade* stroke-like*) [603]*

Etiologie

- de regulă (80%) mutaţie punctiformă a mtADN 3243 (A→G în Leucin-tRNA-Gen), dar numai circa 50% dintre toate mutaţiile punctiforme la mtADN 3243 conduc la fenotip-MELAS
- activitate biochimică redusă a complexelor I şi IV, dar şi II şi III în diferite combinaţii; probabil o expresie a unei depresii generale a translaţiei/transcripţiei de la mtADN

Tablou clinic

- **pacient tipic:**
  - ➢ copil cu dezvoltare normală în copilăria timpurie, vărsături episodice, accese de convulsii focale/secundar generalizate şi deficite acute neurologice repetate, migrene
  - ➢ adult cu crize focale, manifestări neurologice acute, miopatie şi deficienţe ale urechii interne
- **vărsături episodice**: ca urmare a unei acidoze lactice
- crize focale, episoade *stroke-like* (arii corticale cu degenerare spongiformă)
- **simptome facultative**: înălţime mică, deficit auditiv al urechii interne, hemipareze, hemianopsie, demenţă, migrenă, miopatie proximală
- **în mod tipic lipsesc**: oftalmoplegia externă progresivă, retinită pigmentară, atrofie optică, mioclonііle, cardiomiopatiile, neuropatia periferică

Diagnostic suplimentar

- **laborator**: lactat crescut în ser şi LCR, dar nu la toţi pacienţii; sindromul MELAS nu exclude valori normale
- **biopsia musculară**: pentru coloraţia tricrom-Gomori şi citocrom-C-oxidază
- **analiza miomoleculară**: la limfocite şi/sau muşchi
- **CT**: leziuni corticale şi subcorticale hipodense şi fără legătură cu zonele de irigare vasculară izolate sau în combinaţie cu scleroze ale ganglionilor bazali
- **IRM**: leziuni hiperintense (în secţiunile T2) cum au fost descrise pentru CT

Diagnostic: aspect clinic şi valori patologice de lactat sau biopsie musculară patologică sau reliefarea unei mutaţii a mtADN-ului

Terapie

- **cauzală**: nu există
- încercări cu corticosteroizi

2.14.1.6. *Boala Leigh (encefalopatie necrozantă) [163, 446, 711, 825]*

Etiologie: moştenită, autozomal sau recesiv, moştenită pe linie maternă (mutaţii ale mtADN-ului 8993) şi forme sporadice

Patologie: necroze spongiforme incomplete, bilateral simetrice cu proliferări ale vaselor, reacţie astroglială şi demielinizare în trunchiul cerebral pe linie mediană, periapeductal, punte, talamus, ganglioni bazali şi cerebel; corpusculii mamilari sunt, de regulă, reduşi (în opoziţie cu encefalopatia Wernicke)

Patogenie

- nu se evidenţiază nici o deficienţă metabolică, asociată constant cu sindromul Leigh
- s-a descris activitate redusă a citochrom-oxidazei C (= complex IV), a reductazei NADH-Co-Q (= complex I), piruvat-dehidrogenazei sau piruvat-carboxilazei
- concentraţia de thiamintrifosfat este redusă (vit. B, active) în creier, posibil pe baza unui inhibitor al tiamin-pirofosfat, adenosin-trifosfat, fosforil-transferaze

Tablou clinic

- **sugari sau copii mici** cu tulburări de dezvoltare psihomotorie, hipotonie musculară şi care se asociază cu tulburări de vedere (atrofie optică), tulburări oculomotorii, convulsii, ataxie, şi semne piramidale
  - ➢ *facultativ* tulburări extrapiramidale (distonie)
- **mai rar tineri sau adulţi** cu tulburări respiratorii centrale, cu convulsii focale, tulburări de vedere şi oculomotorii, ataxie
  - ➢ *facultativ* dizartrie, distonie, retard psihomotor, miopatie şi cardiomiopatie

Diagnostic suplimentar

- **IRM**: leziuni hiperintense bilateral simetrice în secvenţele T2 cu distribuţie după cum a fost descris la patologie (DD: encefalopatie Wernicke, intoxicaţii cu oxid de carbon, aminoacidurie, boala Wilson)
- **spectroscopie cu proton MR**: semnal ridicat pentru lactat în ariile hiperintense T2
- **CT**: leziune hipodensă în ganglionii bazali
- **laborator**: lactatul şi piruvatul crescute în ser şi LCR, dar nu sunt excluse valori normale
- **biopsia musculară** pentru coloraţia tricrom-Gomori şi citocrom-C-oxidoza; de regulă, nesemnificative
- **analize biochimice** la culturile de fibroblaste/muşchi, complexele I şi IV, piruvat-dehidrogenază şi – carboxilază

Diagnostic: sigur numai după deces sau prin biopsie cerebrală, diagnostic presupus prin aspect clinic şi reliefarea leziunilor cerebrale tipic dispuse prin IRM şi CT; la tipul infantil moştenit pe linie maternă: biologic molecular prin punerea în evidenţă a mutaţiilor ADN-ului 8993

Terapie

- **cauzală**: nici o terapie stabilită; încercări cu:
  - ➢ *vitamina B1* (Betabion®) în doze mari (0,5 g/zi) → care duce la îmbunătăţirea concentraţiei de tiamintrifosfat
  - ➢ *aspartat* (Eubiol®) 0,5 g pe zi şi care duce la o parţială echilibrare a activităţii reduse a piruvat-carboxilazei
- **în tulburări respiratorii centrale** : protezare respiratorie

2.14.1.7. *Atrofie optică Leber [562-844]*

Etiologie

- exclusiv moştenire maternă

- **mutaţii punctiforme ale mtADN-ului**: 11.778 (cele mai răspândite; exclusiv la pacienţi cu atrofie optică Leber), 3460 şi 4160, 14484 care duc toate la substituirea aminoacizilor în complexul I al tractului respirator
- biochimic, se pune în evidenţă o activitate redusă a complexului I (inconstante)

Boli asociate: cca 50% dintre femeile cu atrofie optică Leber, pe baza unei mutaţii 11778 dezvoltă scleroză multiplă [281]

Tablou clinic: manifestări în al 18 lea-al 30-lea an de viaţă (răspândire între 6-62 ani) de pierdere bilaterală a vederii, acută şi subacută, de cele mai multe ori, sincronic sau în interval de zile sau luni; scotom accentuat central, reducerea la albastru-galben, eventual dureri oculare, midriază

Diagnostic suplimentar

- **PEV** pune în evidenţă modificări timpurii: micşorarea amplitudinii, moderat încetinit (degenerare axonică primară)
- **analiza biologică moleculară**: punerea în evidenţă a unei mutaţii punctiforme
- **investigaţii imagistice**: de obicei, normale

Diagnostic: aspect clinic şi punerea în evidenţă a unei mutaţii mtADN

Terapie

- **cauzală**: nici o terapie stabilită; încercări cu coenzima Q (Ubichinon®) 80-300 mg zilnic oral sau riboflavin (vit. B2®) 100 mg zilnic oral
- corticosteroizi şi vit. B12 fără efect

2.14.2. Boli prin acumulări de lipide

B. Landwehmeyer

2.14.2.1. *Privire generală [8]*

Lipide acumulate	Localizare	Simptome preliminare	Boli
Fosfolipide	În corpul neuronului, sinapse → *Poliodistrofie*	Demenţă, crize de epilepsie, tulburări de vedere	Pelizaeus-Merzbacher BoalaTay-Sachs Boala Sandhoff
Ganglioside			
Sulfatide	În măduvă → *Leucodistrofie*	Spasticitate şi ataxie	Leucodistrofie metacromatică Boala Gaucher Boala Krabbe
Cerebrozide			

2.14.2.2. *Gangliozidoze*

Privire generală

	Subtipuri	Defecte biochimice	Aspect clinic
Gangliozidoze GM1		Beta-galactozidaza	Pete de culoare roşie cireaşă (50%) – hepato şi splenomegalie; degenerare spinocerebeloasă, crize de epilepsie, dismorfisme(faţă, lombare)
Gangliozidoze GM2 [554,557,578]	BoalaTay-Sachs, forme infantile şi tardive	Hexoz-aminidaza A	Semne (spino-) cerebeloase şi extrapiramidale, encefalopatie, atrofie musculară spinală; eventual pete de culoare roşie cireaşă
	Boala Sandhoff	Hexoz-aminidaza A şi B	Acelaşi aspect ca la Tay-Sachs, în plus afectarea viscerelor

Diagnostic suplimentar în gangliozidoza GM2

- hexoz-aminidaza A este redusă în ser, în leucocite şi în fibroblaste
- oligozaharidele din urină sunt crescute
- examenul sângelui: limfocite vacuolizate

Terapia: nu este cunoscută nici una

2.14.2.3. *Leucodistrofie metacromatică [24, 25, 235]*

Genetică: transmitere autosomal recesivă; cromozom 22

Patologie: demielinizare generalizată în sistemul nervos periferic, granule metocromatice în celule gliale şi macrofage

Fiziopatologie: lipsă de arilsulfatază A → conversia sulfatidelor în cerebrozide cu acumularea lor secundară

Tablou clinic

- **forma infantilă**: boala începe de la 1-4 ani, tulburări progresive de mers, spasticitate, regresie psihomotorie, iniţial cu leziuni piramidale, mai târziu cu pierderea reflexelor osteotendinoase (disfuncţie a neuronului motor central şi periferic)
  - facultativ ataxie, paralizie bulbară şi atrofie optică
- **forma adultă** (cca 15% din totalitatea cazurilor): debutul bolii pe la 40 de ani (limitele de vârstă 21-63 de ani), demenţă progresivă şi polineuropatie senzitivo-motorie simetrică (predominant distală)

Diagnostic suplimentar

- **IRM**: semnale hiperintense T2 în substanţa albă; fibrele U sunt neafectate
- **biopsia de nerv periferic**: pune în evidenţă granule metacromatice în celulele gliale şi în macrofage
- **biochimic**: reducerea sau absenţa activităţii arilsulfatazei A în urină, în leucocite şi în fibroblaste
- **LCR**: creşterea proteinelor (750-2.500 mg/litru)
- **potenţiale evocate**: latenţă (patologic) prelungită (pentru toate tipurile)
- **electroneurografie**: încetinirea vitezei de conducere motorie

Diagnostic pozitiv: prin aspect clinic şi reducerea sau absenţa activităţii aril-sulfatazei A

Terapie: nici una cunoscută

2.14.2.4. *Boala Gaucher (glucocerebrozidază) [60-62]*

Genetică: transmitere autosomală recesivă; cromozom 1

Fiziopatologie: deficienţă a glucocerebrozidazei

Patologie

- **în măduva osoasă, ficat şi alte organe**: celule Gaucher (histiocite mari cu acumulare)
- **SNC**: pierdere de neuroni şi glioză; rareori depozite intraneuronale

Tipuri şi aspect clinic

- **I. forme non-neuropatice** (juvenile): simptome hematologice, fracturi patologice
- **II. forme neuropatice acute** (infantile): debut în primul an de viaţă cu pierdere rapidă a controlului motor, semne piramidale, retroflexie persistentă a capului, strabism, trismus, splenomegalie; moarte de cele mai multe ori înaintea celui de-al doilea an de viaţă
- **III. Formă subacut neuropatică** (juvenilă şi adultă): crize convulsive generalizate, mioclonii, tulburări de motricitate oculară, pancitopenie, fracturi patologice, fără demenţă

Diagnostic suplimentar

- **ser**: fosfataza acidă crescută
- **biopsia măduvei osoase şi a ficatului**: celule Gaucher
- **cultura de fibroblaste sau de leucocite**: activitate redusă a glucocerebrozidazei

Diagnostic pozitiv: prin aspect clinic şi punerea în evidenţă a activităţii scăzute a glucocerebrozidazei (vezi mai sus)

Terapie

- **tip I**: terapie de înlocuire a enzimei: glucocerebrozidaza i.v. → **ameliorarea simptomelor**
- **experimental**: transplant de măduvă osoasă, terapie genetică

2.14.2.5. *Leucodistrofie cu celule globoide (Boala Krabbe) [790, 831]*
Genetică: transmisie autosomală recesivă, cromozom 14
Fiziopatologie: boală lizozomală: deficitul β – galactocerebrozidazei → creşterea galactosilceramidei şi perciclorinei în celule microgliale/monocite ("celule globoide")
Aspect clinic

- **formă infantilă:** manifestări înainte de a 6-a lună cu retardare progresivă, creşterea generalizată a tonusului muscular, vărsături frecvente, irascibilitate, opistotonus, spasticitate, cecitate şi atrofie optică, caşexie, ocazional polineuropatie
- **formă adultă (rară)**: tetrapareză spastică, atrofie optică facultativ, polineuropatie, simptome spinocerebeloase, rar demenţă

Diagnostic suplimentar

- **IRM:** semnale T2 de substanţă albă, periventriculară, fibre U, corp calos şi fornix neafectate
- **cultură fibroblaşti**: lipsa β – galactocerebrozidazei
- **LCR**: creşterea proteinelor (700-4.500 mg/l)
- **potenţiale evocate** (toate modalităţile): latenţa patologică prelungită
- **electroneurografia**: încetinirea vitezelor de conducere nervoasă
- **e posibil diagnosticul prenatal**

Diagnostic pozitiv: prin aspect clinic şi reliefarea deficienţei enzimatice în cultura de fibroblaşti
Evoluţie

- **forma infantilă**: deces de cele mai multe ori la sfârşitul primului an de viaţă
- **forma adultă**: foarte variabilă; supravieţuire până la 50 de ani

2.14.2.6. *Adrenoleucodistrofie/Adrenomieloneuropatie [542, 543]*
Genetică: transmisie recesivă x-cromozomială; prevalenţă 1:20.000 de bărbaţi
Patogeneză

- **disfuncţie a peroxizomilor**: → oxidarea acizilor graşi cu catene lungi (*very long chain fatty-acids*, VLCFA) ca urmare a unei mutaţii, a unei proteine de transport peroxisomatic

Patologie

- demielinizare, adeseori asimetrică (creierul mare, baza creierului, nervul optic şi măduva spinării)
- **microscopia electronică**: incluziuni citoplasmatice lamelare în macrofage

Tipuri

- degenerare progresivă a substanţei albe cu amauroză la băieţi
- forme cerebrale şi spinale la tineri
- simptome spinale progresive la bărbaţi, tineri (adrenomieloneuropatie)
- simptome spinale cronice neprogresive la femei heterozigote
- boală Addison familială, fără simptome neurologice

Tablou clinic

- **caracteristic**: băieţi (5-12 ani) cu comportament aberant, tulburări de vedere şi de mers şi insuficienţă suprarenală
- **neurologic**: deteriorare de tip demenţial, tetrapareză spastică; sindrom pseudobulbar, ataxie, cecitate, surditate, polineuropatie frustă
- **insuficienţă suprarenală**: colorarea arămie a pielii, începând cu mucoasa orală şi zonele perimamelonare

Diagnostic suplimentar

- **laborator**: modificări corespunzătoare unei boli Addison (sodiu şi clor scăzut în ser, potasiu crescut, precipitarea redusă a 17-hidroxicetosteroizilor şi lipsa reacţiei la stimulare prin ACTH
- **IRM**: demielinizare masivă în creier şi măduva spinării
- **biochimie**: acizi graşi cu catene lungi din sânge (C22-C26) crescuţi
  - ➢ *atestat*: din 0,5 ml plasmă cu EDTA (centrifugată şi extrasă)

Diagnostic pozitiv: prin aspect clinic şi concentraţia crescută a acizilor graşi cu catene lungi (VLCFA) în sânge şi cultură de fibroblaste
Terapie

- în prezent nu există o terapie cu efect dovedit
- **gliceroltrioleat/gliceroltrierucat** ("ulei Lorenzo") fără efect semnificativ datorită proastei activităţi cerebrale, însă cu încetinirea evoluţiei simptomelor neurologice din faza simptomatică
- **experimental**, transplant de măduvă osoasă, terapie genetică

2.14.2.7. *Boala Niemann-Pick (sfingomielinoză) [135, 794, 821]*

Genetică

- grupa de boli de tezaurizare, heterogene din punct de vedere genetic
- **grupa 1 (tip A, B)**: transmisă recesiv autosomal, mutaţie a genei pentru sfingomielinaza acidă, cromozom 11
- **grupa 2 (tip C, D)**: mutaţia genei NPC1, cromozom 18

Fiziopatologie

- **grupa 1**: activitate redusă a sfingomielinazei acidé lizomatice şi a neuronilor în celulele reticuloendoteliale; acumulare de sfiongomielină
- **grupa 2**: activitate normală a sfiongomielinazei acide hiposomatice, o esterizare redusă a colesterolului stimulat cu LDL; acumulare de colesterol neesterificat în veziculele perinucleare

Patologie

- **tip A**: pierdere de neuroni; neuroni balonizaţi, palizi, cu aspect spumos, în special în trunchiul cerebral, măduva spinării şi cerebel
- **tip C**: distrugere de neuroni cu gliozã; neuroni balonizaţi cu sinapse PAS pozitive, travee neurofibrilare şi axoni proliferaţi în special în cortex, hipocamp, trunchi cerebral, ganglioni bazali şi talamus; tangles neofibrilare asemănătoare ultrastructural şi imunohistochimic celor din maladia Alzheimer

Tablou clinic

- **toate tipurile**: hepatosplenomegalie şi simptome neurologice (spasticitate, ataxie, convulsii)
- **tip A**: copiii în primul an de viaţă; hepatosplenomegalie; neurologic: apatie, limitarea mişcărilor, hipotonie axială, semne piramidale, orbire, 25% pete roşii pe tegumente
- **tip B**: fără simptome neurologice
- **tip C**: copii, tineri şi (rareori) adulţi; nesiguranţă motorie sau încetinire, ataxie, paralizii supranucleare, evoluţie spre demenţă, facultativ coree, crize convulsive

Diagnostic suplimentar

- **biopsia măduvei osoase**: celule cu depozite vacuolare
- **biochimie**: activitate redusă a sfingomielinazei acide şi esterificare diminuată a colesterolului stimulată cu LDL

Diagnostic pozitiv: aspect clinic şi biopsia măduvei osoase; eventual confirmare enzimologică

2.14.2.8. *Sindromul Kufs (ceroidlipofusinoză adultă) [53]*

Genetică: cazuri sporadice sau cu transmisie recesivă autosomală sau dominantă

Patologie: depunerea de pigmenţi în neuroni (axoni proximali şi pericarioni) şi în celulele gliale, în special în cortex (hipocampus), în ganglionii bazali şi cerebrali; ultrastructural, depuneri granulare osmofile sau configuraţii *finger-print*

Tipuri [53]

- simptomele apar în al 30-lea an de viaţă; spre deosebire de formele ceroidlipofusinozei copilului sau adolescentului, nu apar tulburări de vedere
- **tip A**: epilepsie mioclonică progresivă (p. 158), demenţă, ataxie
- **tip B**: comportament aberant, demenţă, tulburări de motricitate (dischinezii faciale, ataxie, uneori coree, distonie)

Diagnostic pozitiv: biopsie din piele, rect, creier, cu relevarea ultrastructurală a configuraţiei *finger-print* sau a depunerilor osmofile granulare în celulele glandulare

2.14.3. Alte boli metabolice

B. Landwehrmeyer

2.14.3.1. *Porfiria*

Generalităţi: simptomele neurologice au fost descrise numai în legătură cu porfiriile hepatice; în formele eritropoetice sistemul nervos nu este afectat

Definire	Transmitere genetică	Crescut în urină	Crescut în fecale	Foto-dermatoza	Colici, simptome neuropsihiatrice
Porfirii eritropoetice					
Purpura congenitală	AR	URO	COPRO	+++	-
Protoporfirie eritropoetică	AD	-	PROTO	++	-
Porfirii hepatice					
Porfirie acută intermitentă	AD	ALA, PBG, URO, COPRO	-	-	+++
Porfiria variegata	AD	ALA, URO, COPRO	COPRO PROTO	++	++
Coproporfirie ereditară	AD	ALA, PBG	COPRO III	-	+
Porfirie cutanea tarda	AD sau dobândite	URO	COPRO	++	-

AD = dominant autosomal; AR = recesiv autosomal; ALA =acid δ – aminolevulinic; KOPRO = coproporfirinogen; PBG = porfobilinogen; PROTO = protoporfirină; URO = uroporfirinogen

2.14.3.2. *Porfiria acută intermitentă*

Definiţie: tulburări ereditare ale metabolismului hepatic –, ale hemometabolismului ficatului care este declanşat prin infecţii, graviditate sau medicamente; duce intermitent la creşterea patologică a produselor metabolice de hemosinteză şi la apariţia de fenomene clinice tipice (dureri abdominale sub forme de colică, polineuropatie gravă şi/sau psihosindrom cerebroorganic

Genetică: autosomal dominant; F: M = 3 – 4:1

Declanşarea crizelor

- infecţii, graviditate, ciclu menstrual, post prelungit
- **medicamente**: narcotice, miorelaxante, anestezie locală, sedative, anticonvulsivante (barbiturice, carbamazepin, fenitoin, clonazepam, valproat), neuroleptice, antidepresive, anticolinergice, antihipertensive (prazosin, clonidin, metildopa, hidralazin) ergotaminderivate, simpatomimetice, analgetice, hormoni (în special steroizi), antidiabetice orale (sulfonil), clofibrat, theophylin
- **medicamente fără risc**:
  - *anticonvulsivante*: gabapentin
  - *sedative*: clomethiazol, cloralhydrat, paraldehyd, lorazepam
  - *neuroleptice*: clorpromazin, fenotiazine
  - *analgezice*: ASS, paracetamol, indometacin, ibuprofen, morfină şi derivate morfinice
  - *antidiabetice*: insulină, biguanide
  - *antihipertensive*: betablocante, diazoxid, reserpin

Tablou clinic

- **aspect clinic**: dureri abdominale sub formă de colică care se instalează brusc, ameţeală, crampe (convulsii); ulterior, se instalează o polineuropatie gravă în special motorie care progresează rapid
- **generale**: dureri abdominale acute sub formă de colică fără semne de iritaţie peritoneală (datorate neuropatiei autonome), tulburări de motilitate intestinală (vărsături, constipaţie), tahicardie, hipertensiune arterială (datorită neuropatiei autonome), oligurie, fără fotodermatoză
- **neurologic**:
  - *polineuropatie gravă*: care progresează rapid (în zile) axonală, predominant motorie cu debut variabil (membrele superioare şi inferioare – distal); poate fi accentuată proximal; polineuropatie predominant senzitivă (cca 50%)
  - *participarea nervilor cranieni este facultativă*: disfagie, pareză facială, pareză de oculomotori
  - *participarea SNC – facultativă*: psihosindrom cerebroorganic, crize convulsive focale, modificări ale feţei; de regulă precedă polineuropatia

Diagnostic suplimentar

- **urină** (colectată la rece şi întuneric): porfirinele (acidul α-amino-lavulinic şi porfobilinogen) crescut în mod evident
- **fecale**: porfirine în limite normale (diagnostic diferenţial cu porfiria variegata şi coproporfirie)
- **LCR**: valori normale sau o uşoară creştere a proteinelor
- **sânge**: (3-5 ml, heparinizat): enzime pofirinice

Diagnostic: punerea în evidenţă a creşterii acidului α-amino-levulinic şi a concentraţiei porfobilinogenului în urină

Diagnostic diferenţial

- **alte porfirii**: porfiria variegata cu fotodermatoze, porfirine în scaun
- **porfirii secundare**: de ex. toxică (plumb, hexaclorbenzol)

Terapie

- **eliminarea influenţelor porfirinogene** (medicamente cu potenţial declanşator)
- **suprimarea hembiosintezei**: glucoză în doze mari, 400-500 g zilnic i.v. (→ acţiune inhibitorie asupra sintezei de ALA) cu piridoxinhidroclorid (Benadon®) 200-200 ml/zi
- **doză de hemarginat** 4 mg/kg corp zilnic i.v. în injectări scurte 15' - 4 zile (→ obstrucţionarea sintezei ALA)
  - ➢ hemarginat nu este permis în Germania, se obţine din Finlanda prin farmaciile internaţionale sub formă de Normosang
- **prednisolon** în cazuri grave
- **procedee simptomatice**:
  - ➢ *în dureri*: metadon (L-Polamidon®) sau petidin (Dolantin®)
  - ➢ *tahicardie/hipertensiune*: betablocanţi, de ex. propanolol (Dociton®) 40-200 mg/zi
  - ➢ *crampe/convulsii*: magneziu (2,5-7,5 mval/l), gabapentin (Neurontin®)
  - ➢ diureză provocată, eventual resuscitare la nevoie

Scleroza striatopalidală bilaterală (boala Fahr) → p. 174

Maladia Hallervorden-Spatz [164, 276, 737] → p. 183

2.14.4. Boli metabolice dobândite

B. Landwehrmeyer şi P. Behrens

2.14.4.1. *Encefalopatia uremică*

Etiologie: insuficienţă renală acută sau cronică decompensată; în special când progresează rapid

Tablou clinic

- tulburări de atenţie şi de concentrare, ameţeli, obnubilare; halucinaţii vizuale care fluctuează puternic
- **simptome motorii**: *twitch-convulsive-syndrom*: contracţii aritmice, unilaterale sau bilateral simetrice ale porţiunilor de muşchi, ale muşchilor întregi, ale extremităţilor întregi
- *hiperreflexivitate*: hipertonie musculară
- **crize epileptice generalizate** (35%)

Diagnostic suplimentar

- **laborator**: urină, creatinină, Ca^{++}, Mg^{++}
- **EEG**: încetinirea ritmului de bază; activitate delta, vârfuri vârf-undă

Diagnostic: aspect clinic şi valori ridicate sau cu tendinţe de creştere a retenţiei azotate

Terapie

- corectarea hipocalcemiei şi hipomagneziemiei
- **dializă**
- **tratament anticonvulsivant** (p. 399)
  - ➢ fenitoin: reduce timpul semivaloric, nivel scăzut al plasmei (hipalbuminemie, componentă nonvalorică mărită, nonalbuminică mărită)
  - ➢ fenobarbital: pericol de cumulare; scăderea concentraţiei plasmatice sub dializă

Complicaţii: crize epileptice şi de hipertensiune

2.14.4.2. *Encefalopatie hepatică*

Definiţie tulburări acute reversibile globale ale funcţiei cerebrale ca urmare a bolilor ficatului

Etiologie

- **cirozà hepaticà** sau alte boli hepatice cronice cu scurtcicuitare portosistemică
- **disfuncţii hepatice acute** (hepatite, intoxicaţie cu ciuperci)
- **sindrom Reye**: afectare multisistemică la copiii până la 12 ani legată de infecţii virale şi salicilaţi

Factori declanşatori: ca la alte boli hepatice cu şunt porto-cav: medicamente (sedative, analgetice, anestezii inhalatorii) sângerări gastrointestinale, infecţii

Fiziopatologie: acţiune sinergică prin:

- **toxine endogene** care fie că nu sunt suficient eliminate de către ficat din sângele portal, fie sunt insuficient neutralizate (amoniu, mercaptan, acizi graşi cu catene scurte sau mijlocii, fenoli)
- **modificàri ale concentraţiei neurotransmiţàtorilor fiziologici** (GABA, serotonină, catecolamine) şi formarea de "falşi" neurotransmiţători (octopamici) prin aminoacizi
- **modificàri ale receptorilor neurotransmiţàtori** (GABA-/benzodiazepin, cu receptori serotoninergici)

Tablou clinic: dependent de stadiu: tulburări de atenţie, psihosindrom cerebroorganic, asterixis în fazele de început

Stadii

Simptome	Stadiul 0	Stadiul 1	Stadiul 2	Stadiul 3	Stadiul 4
Tablou psihic	normal	lipsă de concentrare, angoasă, euforie	dezorientare, letargie, tulburări de personalitate	somnolenţă, stupoare, dezorientare	comatos
Test numeric	< 30 s	31-50 s	51-80 s	81-120 s	> 120 s
Asterixis	-	rar	neregulat	des	continuu
Ritm de bază EEG	normal	7-8 /s	5-7/s	3-5/s	> 3/s
Nivelul NH3 arterial pe nemâncate	<150 µg/dl	151-200 µg/dl	201-250 µg/dl	251-300 µg/dl	> 300 µg/dl

Diagnostic suplimentar

- **laborator** NH3 în ser
- **EEG**: cu activare [785]
  - ➢ *ritm de bază*: corelat cu creşterea serică a NH3
  - ➢ *unde delta trifazice* simetric şi sincron cu amplitudine maximă fronto-temporală, occipital întârziat cu 30-150 ms (*fronto-occipital time-lag*)
  - ➢ *activitate delta asincronă bilateral neregulată*
  - ➢ *scădere în amplitudine*

Diagnostic: clinic; doar o moderată corelaţie între modificările neurologice şi nivelul NH3

Terapie în faza acută

- **înlàturarea factorilor declanşatori**:
  - ➢ *corectarea* hipocaliemiei, alcalozei, hipovolemiei şi hiponatriemiei
  - ➢ *tratarea infecţiilor*
- **limitarea aportului de proteine**
  - ➢ *iniţial*, o dietă săracă în proteine (20-30 g/zi) până la îmbunătăţirea fenomenelor neurologice
  - ➢ apoi o *dietă* cu o componentă redusă de proteine (1g/kg corp/zi)
- **aport suficient de calorii** sub formă de hidraţi de carbon şi lipide, cel puţin 1600 kcal/zi (→duce la evitarea unui metabolism proteico-catobolic); aport de acid folic (1mg/zi) şi vitamina K (10 mg/zi)
- **asigurarea unui tranzit intestinal normal** (→ evitarea asimilării azotului prin intestin):
  - ➢ *spălături, clisme*
  - ➢ *lactuloza* (Bifiteral®) → mutarea pH-ului în domeniul acid, mărirea legăturilor de azot; iniţial 20-30 g/oră, ca tratament de durată 3 x 10 – 4 x 50 g/zi
  - ➢ *antibiotice neresorbabile*: neomicin (Bycomicin®) iniţial 8-32 cps/zi, ca tratament de durată maximum 8 kps/zi; acţiuni secundare: 1-3% resorbit → ototoxic şi nefrotoxic
- **folosirea aminoacizilor cu lanţuri ramificate**: de ex. Comafusin® 500-100 ml/zi

- **nesigur**: doze de flumazenil (Anexate®) (benzodiazepin-antagonist) sau bromocriptin (Pravidel®)

terapie de durată / profilaxie

- **dietă** cu conţinut scăzut de proteine (50-80 g/zi) şi substituienţi vitaminici (acid folic, vitamina K)
- **scaun regulat,** lactuloză 10-30 ml/zi
- **contraindicaţii**: diuretice tiazidice, analgetice, benzodiazepin, alcool

2.14.4.3. *Encefalopatie hiponatriemică*

Etiologie → hiponatriemie p. 359

Tablou clinic

- **forma acută** (pierdere > 12 mmol/l/zi): apariţia unui edem cerebral acut, cefalee, greaţă, vărsături, hipotonie, tremur, delir, crize epileptice
- **forma cronică** (evoluţie în mai mult de două zile): tulburări de personalitate, ameţeală, tulburări de mers, stupoare, crize epileptice

Terapie

- **forma acută**: când soluţia de natriu (Na^+ seric) < 128 mmol/l şi apoi simptome neurologice, scopul este creşterea Na^+ seric cu 1 mmol/oră
  - *nivel normal sau crescut*: restricţie la lichide, 3% NaCl i.v., Furosemid 20-40 mg i.v.
  - *nivel scăzut*: 0,9% NaCl i.v.
  - *în insuficienţă renală*: eventual dializă
- **forma cronică**: scopul = creşterea lentă a serum-Na^+ < 10 mmol/l/zi şi < 21 mmol/l/48 ore [207, 809]

2.14.4.4. *Mielinoliza pontină centrală [620]*

Etiologie

- **asemănătoare hiponatriemiei** cu Na^+ seric < 126 mmol/l; risc mai mare în cazul unei hiponatriemii de durată lungă
  - *cauze*: boli severe ale ficatului, transplant de ficat, polidipsie, exces de diuretice, gastroenterită, hemoconcentraţie, arsuri, sindrom SIADH (→ p. 352)

Boli asociate: encefalopatie Wernicke şi sindrom Marchiafava-Bignami

Patologie

- **forma pontină**: demielinizare centrală pontină, demielinizare (histologică) în celulele ganglionare fără modificări inflamatorii considerabile (asemănător cu boala Marchiafava-Bignami)
- **forma extrapontină**: demielinizare în cerebel, putamen, periventricular, talamus, capsula internă

Fiziopatologie: în hiponatriemia de durată → volum crescut de LCR, pierdere de electroliţi în parenchimul cerebral; la o corectare rapidă a hiponatriemiei → deshidratare cerebrală şi deteriorări de mielină datorită unui mecanism necunoscut („demielinizare osmotică")

Tablou clinic

- **debutul**, de cele mai multe ori la 2-5 zile, de la echilibrarea hiponatriemiei (compensarea)
- **simptome incipiente**: obnubilare până la comă, semne piramidale bilaterale
- ameţeală, dezorientare, irascibilitate, râs sau plâns patologic, tetrapareză spastică, paralizie pseudobulbară, sindrom locked-in, mutism, tulburări oculo-motorii şi de reactivitate pupilară, tulburări de mişcare

Diagnostic suplimentar

- **IRM** (modificările se observă de regulă abia după câteva săptămâni): leziuni hipointense fără contrast, nonextensive în T1, leziuni hiperintense în T2; distribuţie asemănătoare ca la hipoxie cerebrală; extinderea leziunilor nu este în directă concordanţă cu gravitatea bolii
- **CT**, leziuni hipodense
- **electrofiziologie**:
  - *potenţiale evocate auditive*: adeseori patologice de la debut
  - *EEG*: modificări focale şi generalizate, descărcări paroxistice şi de durată, model burst ?, hipovoltaj
- **LCR**: de cele mai multe ori normal, eventual uşoară creştere a proteinelor

Diagnostic: sindrom clinic la tablou electrolitic corespunzător

Diagnostic diferențial

- **tromboză bazilară** (p. 49): adeseori evoluție oscilantă în primele 48 de ore
- **encefalopatie Wernicke** (p. 221): în 30% asociată; fără semne piramidale
- **encefalopatie hiponatriemică**: aspect clinic și date electrolitice

Terapie: nu este cunoscută o terapie specifică
Profilaxie: echilibrarea (compensarea) de Na^+ seric < 10 mmoli/l/zi și < 21 mmoli/l/zi
Evoluție: spectru larg de pacienți asimptomatici cu ușoare modificări IRM până la îmbolnăviri grave; adeseori letal; în unele cazuri evoluție clinică favorabilă după cca 16 zile, durata însănătoșirii până la un an, este posibilă refacerea completă

2.14.4.5. *Sindromul Marchiafava-Bignami*

Generalități: o boală definită patologic prin demielinizarea corpului calos, a emisferelor cerebrale, chiasmei optice, pedunculilor cerbeloși mijlocii
Etiologie: necunoscută; foarte des (dar nu mereu) asociată alcoolismului; ca urmare se ia în discuție și un factor nutritiv sau o legătură cu tulburări electrolitice
Patologie: demielinizarea corpului calos, leziuni simetrice asemănătoare în părțile centrale ale comisurii anterioare și posterioare și în piciorul punții sunt posibile, rareori în cordoanele posterioare, în partea superioară a creierului mic și în centrum semiovale; reducerea volumului capsulei interne, coronei radiata și cerebelului
Tablou clinic: foarte variabil: sindrom cerebral de tip frontal (p. 5) demență progresivă, dizartrie, crize epileptice, incontinență, psihoze simptomatice, în final comă
Diagnostic suplimentar IRM: demielinizare a corpului calos (în special a treimii anterioare)
Diagnostic: dispoziție și date IRM
Diagnostic diferențial

- **encefalopatie Wernicke** (p. 221) suplimentar tulburări de motilitate oculară

Terapie

- nici una, tiamina este ineficientă

Evoluție: foarte variabilă; evoluție acută și cronică; remisiune posibilă

2.14.4.6. *Tulburări neurologice în hipofosfatemie*

Etiologie: alcaloză respiratorie (sepsis, suspendarea alcoolului), disfuncții renale, abuz de alcool (până la 50% pacienți), în timpul tratării citoacidozei diabetice, hipofosfatemie de „tratament" la substituție parenterală a hidraților de carbon, fără substituire de fosfat (→ creșterea fosforilizării intracelulare, schimbul fosfat intra și extra celular), aport scăzut, absorbție intestinală redusă (lipsa vitaminei D), hiperparatiroidism, dializă, acidoză tubulară
Aspect clinic

- **tulburări neuromusculare**
  - ➢ *rabdomioliză*
  - ➢ *paralizie acută* cu areflexie: pareze flasce ale tuturor mușchilor, accentuate proximal cu includerea musculaturii feței și gâtului, cu participarea musculaturii netede (insuficiență cardiacă, disfuncție gastrointestinală până la ileus paralitic), paralizie respiratorie; suplimentar, tulburări minore de sensibilitate de tip devers
- **encefalopatie** dezorientare, delir, crize epileptice, comă

Diagnostic suplimentar: simptome clinice când fosfatul seric < 0,9 mmol/l (normal 0,9-1,5 μmol/l)
Diagnostic diferențial

- **simptomatică neuromusculară**: sindrom Guillain-Barré (→ p. 250)
- **simptomatică a sistemului nervos central**: encefalopatia Wernicke (→ p. 221)

Terapie: în hipofosfatemie gravă – substituți fosfatici 2-3 g/zi

2.15. Avitaminoze

B. Landwehrmeyer (versiune medicală de Aurora Constantinescu)

2.15.0.1. *Generalităţi*

- boli ale sistemului nervos datorate deficitului de aport de substanţe nutritive esenţiale
- **cauze**: aport insuficient exogen, deficit genetic sau dobândit al resorbţiei (prelucrării) sau necesitate nefiziologică crescută
- sunt vizaţi în special: alcoolicii, pacienţii cu tulburări de nutriţie (anorexie, bulimie) şi pacienţi aflaţi în tratament intensiv (ATI)

2.15.0.2. *Avitaminoza A (retinol)*

Etiologie: alimentaţie insuficientă, absorbţie intestinală defectuoasă (sprue), boli ale ficatului, diabet zaharat, hipotireoză, abetalipoproteinemie

Patologie: piele/ţesut cornos cu metaplazie epitelială; SNC cu atrofie optică, modificări degenerative ca urmare a presiunii intracraniene (tulburări de resorbţie a LCR) ·

Aspect clinic

- **hipovitaminoze**:
  - hemeralopie, rareori atrofie optică, patologie corneeană; hiperkeratoză foliculară palmară
  - *la copii*: hipertensiune intracraniană benignă, rareori crize convulsive (datorită absorbţiei defectuoase la sugari cu colostază sau fibroză cistică)
- **hipervitaminoze**: simptomatologie de tip pseudotumoral (→ p. 205)

Diagnostic suplimentar: testarea adaptării la întuneric; analiza cu lampa prismatică evidenţiază deteriorări ale corneei

Diagnostic: concentraţia de vitamina A şi caroten în ser: retinol < 10 µg/dl

Terapie: 30.000 UI vitamina A/zi; în patologia acută a corneei, 20.000 UI/zi – 5 zile

Evoluţie: progresivă cronică; toate simptomele (dacă nu au ajuns în stadiul ireversibil) sunt reversibile în cazul administrării în doze mari a vitaminei A

2.15.0.3. *Avitaminoza B1 (tiamină): Encefalopatia Wernicke*

Etiologie: lipsa tiaminei, în special la alcoolici (aceştia îşi epuizează rezervele de tiamină în intervalul a 7-8 săptămâni

Patologie

- **macroscopic:** leziuni hemoragice simetrice la nivelul talamusului şi hipotalamusului, periventricular, corpilor mamilari, trunchiului cerebral mijlociu, periapeductal, planşeul ventricolului 4 (zona nucleului vag şi vestibular) şi în porţiunea rostrală a cerebelului
- **microscopic**: necroze parţiale cu vacuolizarea ţesutului şi vase de sânge proeminente, astrocitoză şi proliferare microglială

Tablou clinic

- **tipic**: pacient cu anamneză alcoolică şi instalare bruscă a tulburărilor de motilitate oculară, ataxie a mersului, dezorientare (adeseori cu simptome pregnant amnestico-confabulatorii) sau obnubilare
- **tulburări de mobilitate oculară**: nistagmus, tulburări de oculomotricitate, hemoragii ale muşchilor oculari (în special dreptul lateral), ptoză
- **ataxie**: ataxie a trunchiului (în ortostaţiune şi mers), uneori ataxia membrelor, foarte rar dizartrie
- **modificări psihice**: dezorientare, obnubilare, simptome Korsakow
- **facultativ**: polineuropatie (cu semne frustre), tulburarea funcţiilor cardiovasculare (tahicardie, hipotensiune ortostatică, dispnee)
- sunt posibile atât evoluţii oligosimptomatice, cât şi trenante

Diagnostic suplimentar

- **IRM**: leziuni simetrice diseminate, în concordanţă cu anatomopatologia
- **în ser**: lactatul şi piruvatul crescute
- **sânge**: activitatea transketolazei din eritrocite este redusă cu creşterea efectului tiamin pirofosfat

Diagnostic: clinic sau prin evidenţierea activităţii diminuate a transketalazei

Terapie

- **limita susceptibilă inferioară!** tratamentul în cazul suspiciunii unei stări comatoase-stuporoase de etiologie necunoscută
- **tiamina** (Betabion®) iniţial 50 mg i.v. şi 50 mg i.m., apoi în fiecare zi 50 mg i.m. până când este posibilă administrarea orală; oral: 300 mg/zi

- ATENŢIE: declanşarea iatrogenă a unei encefalopatii Wernicke prin administrare parenterală de glucoză concentrată pacienţilor cu deficienţă tiaminică; se vor asocia întotdeauna vitaminele B

Evoluţie după administrare de tiamină

- **tulburări de oculomotricitate**: ameliorarea în decurs de câteva zile, adeseori ore; poate persista în continuare nistagmusul orizontal
- **ataxie**: ameliorare în interval de săptămâni, adeseori (> 50%) uşoare tulburări reziduale
- **tulburări amnezice**: ameliorare lentă (luni) doar cca 20% total

2.15.0.4. *Avitaminoza B1 (tiamină): Beriberi*

Etiologie: alimentaţie săracă (prezentă la consumatorii de orez din Orient şi alcoolici)

Patologie: degenerare axonală, demielinizare segmentală, cromatoliza ganglionilor spinali şi a celulelor cornului anterior; dilatarea inimii drepte, îngroşarea pericardului, splenomegalie, „ficat în formă de nucşoară"

Boli asociate

- **sindromul Strachan**: triada: ataxia cordoanelor posterioare, atrofie optică, hipoacuzie prin urechea internă, sindrom parţial reversibil după terapie cu doze mari de tiamină

Tablou clinic

- **cardiovascular**: tahicardie, dispnee, insuficienţă cardiacă, eventual cu edeme
- **neurologic**: polineuropatie senzitivo-motorie progresivă (datorită degenerării axonale cu distrugerea acestuia şi a tecii de mielină), asimptomatică sau cu disestezie şi dureri (burning-feet, hiperpatie)

Diagnostic suplimentar

- **electroneurografie** (p. 372); polineuropatie axonală
- **laborator**: nivelul seric al tiaminei (normal: 6-12 µg/dl)

Diagnostic: aspect clinic, ameliorare după administrare de tiamină (creşterea tensiunii, scăderea pulsului, normalizarea diurezei, micşorarea volumului inimii în interval de 12 ore de la începerea terapiei), măsurarea activităţii transketolazei

Terapie: tiamină (Betabion®) 50 mg (= 1/2 fiolă) i.v. şapte zile, apoi 10 mg/zi sub formă de tablete; dietă variată cu supliment de vitamina B

Evoluţie: posibilă ameliorare lentă (luni)

2.15.0.5. *Avitaminoza B6 (piridoxină)*

Etiologie: aport insuficient (în special la sugari, după oprirea alimentaţiei naturale din cauza carenţelor nutriţionale ale mamei), abuz de alcool, produse farmaceutice cu acţiune antagonică asupra piridoxinei (isoniasid (INH), hidralazin, penicilamină), resorbţie defectuoasă

Patologie: demielinizare periferică, hipertrofia neuronilor centrali (de ex. celule Betz din cortexul motor) cu poziţionare excentrică a nucleului şi cu pierdere de corpusculi Nissl

Tablou clinic

- **neuropatie** cu parestezii accentuate distal, dureri sub formă de arsură, pareze şi hipoestezie (datorită sintezei defectuoase a sfingozinei)
- **convulsii**, în special la sugari (datorită sintezei GABA reduse)
- greaţă, inapetenţă, dermatită seboreică şi anemie cronică

Diagnostic suplimentar

- **ser**: concentraţie scăzută de piridoxalfosfat (valori normale: 30-80 µg/l)
- **urină**: secreţie redusă de acid piridoxinic (mai mic de 1,0 mg/zi)
- **test funcţional**: creşterea precipitării de metaboliţi triptofanici (acid kinuric, xanturic etc.) în urină ca urmare a aglomerării de triptofan; reducerea activităţii transaminazei în eritrocite

Diagnostic: punerea în evidenţă a nivelului redus de piridoxalfosfat, respectiv a unei excreţii reduse de acid piridoxinic

Terapie

- **în crize de epilepsie**: piridoxinhidroclorit 10-150 mg/zi p.o.
- **în polineuropatie**: acelaşi piridoxinhidroclorit (de ex. Benadon®)300 mg/zi p.o.
  - ➢ ATENŢIE: supradozarea pe o perioadă mai îndelungată duce la o polineuropatie senzitivă (efect toxic asupra celulelor ganglionilor spinali)

Evoluţie

- **crize epileptice**: suprimarea rapidă prin tratament
- **polineuropatie**: evoluţie lentă, adeseori cu refacere incompletă

2.15.0.6. *Avitaminoza B12 (cobalamina)*: *Mieloză funiculară*

Etiologie

- **epuizarea rezervelor**: graviditate, caşexie
- **tulburări de resorbţie**: anticorpi împotriva factorului intrinsec, gastrectomie, insuficienţă pancreatică, parazitoze, rezecţie de ileon
- **medicamente**: fenitoin, primidon, fenobarbital, fenilbutazonă, biguanide, nitrofurantoin, citostatice

Patologie

- **măduva spinării**: degenerare subacută, combinată a cordoanelor posterioare şi a celor laterale; vacuolizare precoce a tecii de mielină, mai târziu pierderi axonale şi glioză, procesul debutează în măduva cervicală inferioară / măduva superioară toracică (mieloza funiculară)
- **supraspinal**: ocazional, demielinizare masivă a nervului optic / chiasmă, precum şi în substabţa albă subcorticală
- **periferic**: rar demielinizare în teritoriul nervilor periferici

Tablou clinic

- **aspect tipic**: pacienţi de 50-60 ani, care acuză frust deficit motor, parestezii cu crampe la nivelul membrelor şi nesiguranţă în mers
- **simptome gastrointestinale**: glosită Hunter (limbă roşie şi lucioasă, arsuri ale limbii), dureri gastrice, diaree, deficit ponderal
- **modificări hematologice**: anemie megalocitară (60%; 1/3 hipocromă; în rest normo- sau hipocromă), eventual leuco- sau trombopenie
- **simptome psihice**: psihoză simptomatică (paranoid-halucinatorie)
- **simptome neurologice**: tulburări ale sensibilităţii profunde (69-81%) cu ataxie spinală (46,5-58%), deficite motorii (80%), tulburări ale sensibilităţii superficiale (41-65%), reflexe patologice (44%), constipaţie (42%), dureri (37%), tulburări de libido şi potenţă sexuală (36%), exagerarea reflexelor (33%), tulburări micţionale (27-30%), areflexie a extremităţilor membrelor inferioare (26-34%), tulburări de mers la indivizii supraponderali (19%)

Diagnostic suplimentar

- **ser B12** < 150 pg/ml (normal: bărbaţi 185-888 pg/ml, femei 190-765 pg/ml; la < 100 pg/ml apar de regulă simptome neurologice
- metaboliţi crescuţi (acid metilmalonic, homocisteină)
- **testul Schilling**: diferenţierea între lipsa factorului intrinsec şi resorbţia intestinală scăzută datorată altor cauze
- **electrofiziologie**:
  - *PES* nerv tibial (totdeauna patologic): punerea în evidenţă a leziunilor de cordon posterior
  - *stimulare magnetică transcraniană*: latenţă central-motorie prelungită, ca dovadă a unei patologii a căii piramidale
  - *neurografie surală*: latenţe prelungite, ca dovadă a unei participări periferice

Diagnostic: aspect clinic şi evidenţierea diminuării vitaminei B12 în ser; atenţie: anemia poate să lipsească în special la pacienţii care sunt trataţi cu acid folic

Terapie: vitamina B12 (de ex. Aqua-Cytobion®) iniţial 1 mg/zi i.m. pentru o lună, apoi 2 x 1 mh/săptămână, timp de un an, apoi 1 mg/lună, timp îndelungat

Evoluţie: este hotărâtor intervalul de timp până la începerea terapiei; la < 3 luni este posibil „restitutio ad integrum", cu ameliorarea (până la un an de la începerea tratamentului) sau oprirea evoluţiei

2.15.0.7. *Lipsa acidului folic*

Etiologie

- alcoolism, anorexie, malabsorbţie
- **necesitate crescută**: graviditate, anemie, dializă
- **interacţiune medicamentoasă**: metotrexat, ametopterin, pirimetamin, trimetoprim, mercaptopurin, fenitoin, fenobarbital, carbamazepim, acid valproinic

Patologie: degenerare a cordoanelor posterioare şi anterolaterale, leucoencefalopatie cu demielinizare focală perivasculară

Tablou clinic

- **general**: anemie macrocitară, hipercromă
- **neurologic/psihiatric**: polineuropatie senzitivă, sindromul picioarelor neliniştite, eventual depresie

Diagnostic suplimentar
- **nivelul seric** (normal: 4-20 ng/ml)
- **testul Figlu**: administrarea orală de histidină → precipitare crescută de formiminoglutanat în urină, în cazul lipsei de acid folic

Diagnostic: evidenţierea unui nivel scăzut de acid folic sau testul de aglutinare patologică a histidinei
Terapie
- acid folic (Folsan®) 15 mg/ti i.m. sau 2 - 3 x 5 mg/zi p.o.
- administrare profilactică în starea de graviditate şi în timpul alăptării (400-500 µg/zi)

Evoluţie: dezvoltarea unei anemii în decurs de săptămâni (în funcţie de rezerve); după substituire (doze ridicate i.m.) după cca 48 ore se produce o eritropoeză eficientă; simptomele neurologice evoluează şi se ameliorează mai lent (timp de săptămâni)

2.15.0.8. *Pelagra / carenţa niacinei*
Etiologie
- **aport scăzut de niacină**: alcoolism, alimentaţie uniprincipială (de ex. în ţările care folosesc porumbul şi meiul ca principal mijloc alimentar), anorexie
- **tulburări de rezorbţie**: diaree cronică, insuficienţă pancreatică, parazitoză
- **sinteză defectuoasă**: sindrom carcinoid (sinteză exclusivă de serotonină), tratament HIN (lipsă de piridoxin)

Patologie
- modificări cromatolitice, în special în celulele nervoase mari (cortexul motor, trunchiul cerebral, măduva spinării); degenerescenţă a cordoanelor posterioare (fasciculul Goll)
- experimental: lipsa piridoxinei provoacă modificări asemănătoare

Tablou clinic
- **general**: dermatită (Pelle-agra = "piele aspră"; eritem în locurile expuse la lumină); limbă zmeurie, diaree (datorită modificărilor mucoasei tractului gastrointestinal), anemie macrocitară
- **neurologic**: simptome prodromale (insomnie, astenie, iritabilitate, nervozitate, depresie, apatie, tulburări de memorie), sindrom psihoorganic, rigiditate (în special în regiunea cervicală, membre superioare), tremor, dizartrie, mioclonii de activare, polineuropatie

Diagnostic suplimentar: metilnicotinamida U.I. (metabolit-niacin) scăzut la <3 mg/24 ore
Diagnostic: clinic (fotodermatoze), efectul substituţiei; nu există test biochimic relevant; eventual precipitare redusă a metaboliţilor niacinici
Terapie: niacina (Nicobion®) iniţial 3 x 2 mg/zi p.o. sau 2 – 4 x 25 mg/zi i.v.; doze de întreţinere 1-3 x 100 mg; nu este clar dacă simtomele neurologice se raportează numai la niacină
Evoluţie: tratarea precoce conduce la refacerea completă: îmbunătăţire rapidă a tulburărilor SNC (1-2 zile), o ameliorare mai lentă a modificărilor mucoasei (3-14 zile)

2.15.0.9. *Sindrom Hartnup*
Etiologie: carenţă niacinică transmisă recesiv autosomal → resorbţia defectuoasă a triptofanului
Patologie: nu există date despre cercetări după deces
Tablou clinic: fotodermatoze, polineuropatie, ataxie cerebeloasă, sindrom psihorganic (p. 17)
Diagnostic suplimentar: concentraţia de metilnicotinamidă în urină
Diagnostic: evidenţierea scăderii metaboliţilor acidului nicotinic în urină
Terapie: substitutivă niacinică parenterterală; Nicobion® 200 mg/zi
Evoluţie: parţial, refacere lentă

2.15.0.10. *Carenţa vitaminei E (α-Tocoferol)*
Etiologie
- **abetalipoproteinemie (sindrom Bassen-Kornzweig)** → p. 247
- **boli colestatice ale ficatului la sugari**
- **carenţă familială izolată de vitamină E**: boală recesivă autosomatică; secreţie defectuoasă a α-tocoferolului în VLDL (*very low density lipoprotein*), în ficat, în cazul unei rezorbţii intestinale normale

Patologie: degenerarea cordoanelor posterioare şi eventual a căilor spino-cerebeloase, pierdere focală de celule în ganglionii spinali, axoni distrofici, polineuropatie axonală distală, corpusculi citoplasmatici intercalaţi în celulele musculare
Tablou clinic: degenerare spino-cerebeloasă progresivă, cu ataxie cerebeloasă (p. 159), dizartrie, tulburări mioartrokinetice şi vibratrorii, pareze predominant proximale

Diagnostic suplimentar: nivelul tocoferolului în ser (normal 4.7-20.3 µg/ml), valori dependente de nivelul lipidelor în ser
Diagnostic: evidenţierea unui nivel scăzut al tocoferolului
Terapie: α-tocoferol (Evion®) 2 x 5 – 10 mg/kg/zi; în boli colestatice ale ficatului, la sugari, vitamina E hidrosolubilă (d-α-tocoferol-polietilenglicol 1000 succinat)
Evoluţie

- **în cazul simptomelor congenitale**, după 2-3 ani; ameliorarea prin substituţie după 18-36 de luni
- în cazul patologiei dobândite, după cca 10 ani, ameliorare lentă prin substituţie

2.16. Boli datorate ingerării de alcool şi droguri

T.J. Feuerstein şi K. Schmidtke (versiune medicală de Aurora Constantinescu)

2.16.0.1. *Delir de dezintoxicare*

Factori favorizanţi: dezintoxicarea, dar şi unele boli asociate (infecţii, gastrite, accidente); rareori şi datorită continuării consumului de alcool (delir de continuitate)
Fiziopatologie

- **reacţii generale**: deshidratare şi dezechilibrare electrolitică datorită hiperhidrozei, vărsăturilor, febrei, aportului scăzut de lichide
- **în SNC**:
  - ➢ *se constată densitate crescută a receptorilor de glutamat* în alcoolismul cronic; în dezintoxicare se produce blocarea transmisiei glutaminergice prin receptori NMDA → posibile convulsii
  - ➢ *transmisia GABA-ergică redusă* → duce la agitaţie şi tendinţe convulsivante

Tablou clinic

- **predelirul** se caracterizează prin: tremor (6-8/s), greaţă/vărsături, astenie, hiperactivitate vegetativă (tahicardie, transpiraţie), hipotensiune ortostatică, convulsii, anxietate, eventual predispoziţie depresivă şi iritabilitate
- **delirul** se caracterizează prin: obnubilare, dezorientare, sugestibilitate, halucinaţii, perturbarea ritmului somn-veghe, agitaţie psihomotorie, febră

Examinare

- **semne generale**: hiperexcitabilitate simpatică (tahicardie, midriază, transpiraţie, hipertensiune), se caută hematoame în special în zona capului (eventuale căderi), plăgi provocate de muşcarea limbii (în caz de dezintoxicare), rinoliquoree
- **semne neurologice**: hiperreflexie, mioclonii, sugestibilitate

Diagnostic suplimentar: laborator: electroliţi, VSH, examenul sîngelui, căutarea complicaţiilor inflamatorii asociate, funcţia hepatică
Diagnostic clinic: diagnosticul precoce şi instituirea rapidă a tratamentului sunt hotărâtoare pentru evoluţie
Diagnostic diferenţial: intoxicaţii (printre altele sindromul anticolinergic central → p. 230) delir de dezintoxicare de altă natură (medicamente), stare postictală, tulburări metabolice (crize tireotoxice, encefalopatie hepatică), tulburări electrolitice
Terapie generală

- **bilanţul lichidelor**: bilanţ pozitiv 0,5-3 l/zi, scop: creşterea presiunii centrale venoase cu 5cm H_2O, maximum la 12 cm H_2O; atenţie!: hiperhidratare (→ edem cerebral, hiponatriemie concomitentă, induce mielinoliză pontină centrală [p. 219])
- **substituţi electrolitici**:
  - ➢ *kalium*: 40-80 mval/zi în caz de funcţie renală normală (probleme: în caz de gastrite asociate, evitarea iritării gastrice)
  - ➢ *natrium*: maximum 0,5 mmol/l/oră până la 130 mmol/l [290]
  - ➢ *magneziu*: Mg^{++} - aspartat 0,5-1 g/zi sau Mg^{++} sulfat 2-4 g/zi
- **substituienţi vitaminici**:
  - ➢ *vitamina B1* (Betabion®) 100 mg/zi (= o fiolă) i.m.
  - ➢ *vitamina B2* (Renadon®) 1 – 3x 20 - 40 mg/zi p.o.
- **terapie profilactică**: antiacide, secretolitice ca de ex. acetil cisteină (Fluimucil®)
- **intubaţie** la $pCO_2 > 50$ mm Hg sau $pO_2 < 65$ mm Hg

Terapie specifică

- **terapia pe etape**:
  - ➢ *predelir*: clometiazol (Distraneurin®) iniţial 2-4 capsule după 30-60 minute după caz;

încă o dată 2 capsule, apoi în funcţie de efect 1-2 capsule la 2-4 ore; *scopul*: somn uşor din care pacientul se poate trezi cu mintea limpede

➢ *delir propriu-zis*: tratament al simptomelor-ţintă, eventual terapie combinată

○ combinaţii posibile: clometiazol + haloperidol, benzodiazepin + clonitin sau β-blocant, benzodiazepin + haloperidol

• **tratarea simptomelor-ţintă:**

	Neliniște	Crize epileptice	Simptome vegetative	Simptome psihice
Clometiazol	++	+	(+)	-
Benzodiazepin	++	++	(+)	-
Clonidin	(+)	-	++	-
Carbamazepin	+	++	+	(+)
Haloperidol	(+)	-	-	++
Beta-Blocant	(+)	-	++	-

• **medicamente folosite:**

➢ *clomethiazol* (Distraneurin®): anxiolitic, anticonvulsivant, stabilizant vegetativ

○ dozare: (atenţie la rinichi şi insuficienţă hepatică; disponibilitatea creşte o dată cu vârsta)

◆ oral: 2-3 capsule sau 10 ml mixtură (1 capsulă = 192 mg, 1 tabletă = 314,5 mg, 1 ml mixtură = 31,5 mg) la 3 ore, doza maximă 12 g/zi

◆ parenteral: *numai în condiţii de terapie intensivă* 10-80 ml/oră i.v., trecerea la medicaţia orală, durată totală de 2-5 zile

○ avantaj : control bun deoarece timpul de înjumătăţire este de 3-5 ore

○ efecte secundare: depresie respiratorie, secreţie bronhică crescută, inhibarea reflexului de tuse, tahicardie, erupţii cutanate, alergie, greaţă, hipotensiune; stare puternică de dependenţă (nu se prescrie o terapie ambulatorie)

○ contraindicaţii relative: predispoziţie pentru boli cardiopulmonare, pneumonie incipientă, insuficienţă hepatică şi renală

○ interacţiuni : în cazul combinării cu tranchilizante sau barbiturice, potenţare imprevizibilă, în combinaţie cu alcool (delir de continuitate) e posibilă o scădere critică a tensiunii arteriale; efectul poate fi accentuat de cimetidin ; e posibilă combinaţia cu haloperidol

➢ *benzodiazepine* (→ p. 426): sedative, anticonvulsive, anxiolitice

○ dozare: diazepam până la 60 mg/zi, midazolam (Dormicum®) până la 20 mg/oră în perfuzii

➢ *clonidin* (Catapresan®): ameliorator vegetativ, dar puţin sedativ; fără tulburări respiratorii; cunoscut ca non-responder; atenţie la deteriorarea tensiunii sangvine, brahicardie

○ dozare: 0,15-0,3 mg/oră i.v. (numai în terapie intensivă)

○ interacţiuni: în combinaţie cu:

◆ haloperidol i.v. doze mari → creşterea efectului antiaritmic

◆ beta-blocant → brahicardie, bloc -A.V.

➢ *carbamazepin*: (→ p. 397) anticonvulsiv, sedativ

○ dozare: 600-1.600 mg/zi

➢ *haloperidol* (→ neuroleptice p. 424): antipsihotic, slab sedativ, ca acţiuni secundare, scăderea ritmicităţii convulsiilor

○ dozare: până la 60 mg/zi

➢ *beta-blocant*: ameliorator vegetativ

• **contraindicaţii:**

➢ *neuroleptice ca monoterapie*: mortalitate crescută

➢ *neuroleptice cu potenţă mică, de ex. levomepromazin (Neurocil®), opiacee, anticolinergice (de ex. Atropină)*: pericol de sindrom anticolinergic central (p. 230)

➢ *adminsitrare de glucoză înaintea substituientului de vitamină B1*: pericol de declanşare a unei encefalopatii Wernicke

Complicaţii

• **complicaţii de ordin general**: hipocaliemie, hipoglicemie, hipotensiune, pneumonie (de aspiraţie!), hemoragii gastrointestinale

• **cele mai dese cauze de deces**: stop cardiac

• evoluţie către sindrom Korsakow (amnezie acută aparentă cu dezorientare şi confabulaţie)

Evoluţie: fără tratament: mortalitate 20-30%

2.16.0.2. *Encefalopatia alcoolică [757, 834]*

Fiziopatologie

• neclară; se presupune acţiunea toxică directă a alcoolului şi a metabolitului sau acetaldehidei asupra neuronilor şi a tecii de mielină

- modificarea transmiterii interneuronale prin intermediul receptorilor şi sistemul mesagerului secund
- alterarea proteinelor şi lipidelor neuronale

Tablou clinic

- **apariţia** în special la persoanele mai în vârstă; un raport neclar doză – efect
- **deficite cognitive**: în special funcţiile lobului frontal (capacitatea de analiză şi de abstractizare, flexibilitate, concentrare), dar şi implicaţii difuze
- în unele cazuri, dezvoltarea unor manii (în special gelozie), psihoze şi halucinaţii alcoolice
- o scală de deficite, de cele mai multe ori de gravitate uşoară, până la deficienţe globale caracteristice (este puternic controversată apariţia demenţei)

Diagnostic suplimentar

- **CT/IRM**: o accentuată atrofie a cortexului şi a măduvei, cu lărgirea unor spaţii de circulaţie a LCR intra- şi extracerebrale, cu predominanţă frontală
- **SPECT**: hipoperfuzie globală predominant frontal

Diagnostic diferenţial: delimitare dificilă de alte boli secundare ingerării de alcool: encefalopatie prin malnutriţie, hipovitaminoze (ca encefalopatia Wernicke când în prim-plan se află demenţa şi/sau amnezia; pelagra), hepatopatie, abuzul de medicamente asociat etilismului; factori psiho-reactivi; o maladie degenerativă sau vasculară asociată; leziuni ale craniului şi encefalului prin accidente sau căderi, episoade hipoxice şi hipoglicemice

Terapie: dezintoxicare, alimentaţie bogată în calorii şi proteine; profilactic se administrează continuu tiamină şi nicotinamidă ca şi alte vitamine (B6, B12 şi acid folic)

Prognostic: în caz de abstinenţă alcoolică, refacere lentă în interval de luni; reversibilitate parţială chiar şi a modificărilor CT/IRM

Encefalopatia Wernicke → p. 221

2.16.0.3. *Sindrom Wernicke-Korsakow [402, 835]*

Definiţie: sindrom deficitar secundar encefalopatiei Wernicke (polioencefalita hemoragică superioară = hipovitaminoză tiaminică de natură alcoolică sau nonalcoolică → p. 221)

Patologie

- distrugeri extinse neuronale în corpii mamilari şi talamus, în special în nucleii de asociaţie nespecifici şi nucleii limbici (dorsomediali, anterior şi dorsolateral, pulvinar, mediał ş.a.) leziuni ale porţiunii terminale a fornixului
- cortexul nu este direct afectat

Fiziopatologie

- **deteriorarea corpilor mamilari şi a talamusului anterior →** sindrom amnezic
- **deteriorarea nucleilor talamici →** deficit cognitiv difuz până la demenţă talamică, în special prin implicarea nucleului dorsomedial talamic → disconexia frontală cu apatie şi alte disfuncţii (→ p. 5)

Tablou clinic: variabil, de cele mai multe ori, grave tulburări de memorie antero- şi retrograde (amnezie), reducerea iniţiativei, deficienţă cognitivă difuză şi, în unele cazuri, sindrom de lob frontal, tendinţă spre confabulaţie, de cele mai multe ori numai în faza incipientă

Diagnostic suplimentar

- **IRM**: atrofia corpilor mamilari
- **SPECT/PET**: hipometabolism frontal accentuat

Diagnostic: encefalopatie Wernicke în antecedente (deficienţele neurologice focale acute nu sunt aparente în unele cazuri, respectiv evidenţiabile !); ataxia mersului persistentă şi nistagmusul, examene neuropsihologice ; eventual IRM

Diagnostic diferenţial: sindrom amnezic de altă natură (→ p. 6), encefalopatie alcoolică, pelagră

Prognostic

- după ameliorarea encefalopatiei Wernicke acute, respectiv administrare de tiamină, în cca 50% din cazuri se constată o ameliorare parţială sau chiar vindecare, în interval de un an
- în stadiul cronic – deficienţe constante şi refractare la terapie, tendinţa de confabulaţie se corectează; de cele mai multe ori nu este posibilă o activitate independentă (neasistată); dacă în antecedente exista alcoolism, acesta dispare

Polineuropatia alcoolică → p. 248
Miopatia alcoolică → p. 297

2.16.0.4. *Boli induse de droguri*

Generalităţi

- **intoxicaţii acute** → p. 233
- **complicaţii în caz de abuz i.v.**: tromboflebite, infecţii de tip hepatita A, HIV, endocardite (adeseori coagulează cu stafilococi gram-pozitivi sau ciuperci) → encefalita focală septico-embolică; infecţii cu substanţe străine → abcese cerebrale (adeseori ciuperci – micoze), embolii pulmonare (corpi străini sau embolie gazoasă), glomerulonefrite, tetanos, TBC
- **complicaţii condiţionate de localizare**: leziuni de compresiune a nervului radial, ischiatic, nerv peroneal, compresie a arterei carotide [359] (rareori), rabdomioliză → printre altele disfuncţii renale acute
- **complicaţii prin coma indusă de** hipoxie/anoxie (→ p. 350)

Cocaina

- **accident ischemic** *prin*
  - *spasme* vasculare ale vaselor mari şi mijlocii (de cele mai multe ori la intervale de 3 ore, după ingerare/administrare)
  - *vasculită* a vaselor mari (→ p. 73), ischemii cu latenţă de zile/săptămâni de la ultima administrare [526]
- **hemoragii intracerebrale**: tensiunea arterială are o durată scurtă, putând să nu fie depistată
- crize epileptice până la status epilepticus, mioclonii, rabdomioliză [225, 836] → disfuncţia acută a rinichiului, crize hipertensive, pareza de plex (alergico-inflamatorie), crize migrenoase

Heroină: anoxie cerebrală datorită deficienţei respiratorii/reanimării întârziate, rabdomioliză [530, 836] → disfuncţie renală acută, pareză de plex (alergico-inflamatorie [152, 530]), infarcte cerebrale (rareori, mecanism patologic neclar), leucoencefalopatie spongiformă (cu latenţa de la 1-2 săptămâni în special după inhalaţie (impurificare?) [884], în IRM deteriorare simetrică a mielinei cu prinderea cerebelului, situaţie care, de cele mai multe ori, este letală

Amfetamină / Ecstasy: accidente ischemice datorită spasmelor sau vasculitei (→ p. 73) infarct cardiac (prin spasm coronarian), hemoragii intracraniene (mecanismul ca şi la cocaină) [891]

Efedrină: hemoragii intracerebrale şi infarcte [91]

Phenylcyclidin (PCP): (*Angel dust*): hemoragii intracraniene, accidente ischemice, datorită spasmelor rabdomioliză; este descrisă şi o encefalopatie hipertensivă

Dietilamida acidului lysergic (DSL): spasme vasculare (derivat ergotamin) → infarcte, mioclonii (encefalopatii toxice)

2.17. Intoxicaţii

T.J. Feuerstein (versiune medicală de Aurora Constantinescu)

2.17.0.1. *Generalităţi*

Centre toxicologice de informare în Germania

- **Berlin:**
  - *Landesberatungsstelle* (centru de consiliere în caz de fenomene toxice şi toxicologie embrională) Pulsstr. 3-7, 14059 Berlin, tel.: 030 19240, fax: 030 32680721
  - *Clinica Virchow*, Facultatea de Medicină a Universităţii Humbold Berlin, Secţia Medicină Internă, cu accent pe Nefrologie şi Medicină Intensivă; Austenburger Platz 1, 13353 Berlin, tel.: 030 450-53555, -565, fax:030 53915
- **Bonn**: Centrul de informare împotriva intoxicaţiilor, centru de tratare a copiilor al universităţii Renane F.W. Bonn, Adenauerallee 119, 53113 Bonn, tel.: 1228 287-3211, -3333, fax: 1228 287-3314
- **Erfurt**: Centru comun de informare asupra intoxicaţiilor al landului Mecklenburg-Vorpommern, Saxonia şi Thuringia, Nordhäuser Str. 74, 99089 Erfurt, tel.: 0361730-730, fax: 0361730-7371
- **Freiburg**: Clinica universitară de pediatrie Freiburg, Centrul de informare pentru intoxicaţii, Mathildenstr. 1, 79106 Freiburg, tel.: 0761270-4361 (urgenţă)/-4300/01 (centrală), fax: 0761270-4457
- **Göttingen**: Centrul de informare asupra intoxicaţiilor (GIZ), Centrul pentru farmacologie şi toxicologie Robert Koch, Str. 40, 37075 Göttingen, tel.: 0551 19240, fax: 0551 399652
- **Homburg**: Clinicile universitare, Clinica pentru medicină infantilă şi adolescenţilor, Centrul de informare şi consiliere pentru cazurile de intoxicaţii, 66421 Homburg/Saar, tel.: 06841 19240, fax: 06841 164017
- **Mainz**: Centrul de consiliere pentru intoxicaţii, Clinica a doua medicală şi policlinica

universitàții, Langenbeckstr. 1, 1315 Mainz, tel.: 06131 19240, -19467, fax: 06131 176605

- **München**: Serviciul de urgență pentru intoxicații München, secția toxicologică a Clinicii a II-a medicală, în dreapta Isarului – Universitatea tehnică München, Ismaniger Str. 22, 81675 München, tel.: 089 19240, fax: 089 4140467
- **Nürnberg**: Clinica a II-a medicală a Spitalului Municipal Nürnberg Nord – secția terapie intensivă toxicologică; Flurstr.17, 90419 Nürnberg, tel.: 0911 398-2451(telefon pentru urgențe), fax: 0911 398-2999

Centre de informare toxicologice în străinătate

- **Elveția**: Centrul de informare toxicologică elvețian (TOX-Zentrum), Klosbachstr. 107, CH-8030 Zürich, tel. (urgențe): 01 251 6666; fax: 01 252 8833
- **Austria**: Centrul de consiliere pentru urgențe toxice, Spitalul Central, Ebene EQ Währinger Gürtel 18-20, A-1090 Wien, telefon în interiorul Austriei 02224064343 (este prevăzută schimbarea la tel.: 02224064343), tel. În afara Austriei: xx431434343 (schimbare planificată la tel.: xx4314064343)

2.17.0.2. *Intoxicații cu barbiturice*

Doză:

- **intoxicații medii**: de 5-10 ori depășire a dozei hipnotice, de cca 0,3-1 g
- **intoxicații grave**: de 15-20 de ori depășirea dozei
- **efect potențat de alcool**

Tablou clinic

- **intoxicații ușoare**: somnolență, dezorientare, labilitate afectivă, vorbire nesigură, nesiguranță în mers, nistagmus
- **intoxicații medii**: somnolență sau comă, areflexie, tonus scăzut (atonie musculară), reflex pupilar normal
- **intoxicații grave**:
  - inițial eventual hipertonie; hiperreflexie trecătoare, atitudine de decerebrare (persistența = un indiciu de encefalopatie anoxică)
  - comă, tonus muscular scăzut, areflexie periferică, reflexul pupilar păstrat (spre final dilatație paralitică condiționată de hipoxie) lipsa reflexelor cornean și de înghițire, semn Babinski, tahicardie, hipotensiune, hipotermie
  - *în final*, oprirea respirației și circulației datorită paraliziei centrilor bulbari

Diagnostic suplimentar [785]

- **corelații clinice/EEG**:
  - *somnolență*: hiperactivitate β frontală, accentuată precentral și temporal
  - *agravare*: încetinire a ritmului de bază (δ, θ) cu activitate β suprapusă
  - *comă*: activitate δ polimorfă, activitate α suprapusă și accentuată în porțiunea anterioară a creierului
  - *sindrom cerebro-bulbar*: salvă de descărcare sau EEG izoelectrică
  - *vigilizare*: accelerare a ritmului de bază, activitate δ paradoxală, la stimuli senzoriali

Terapie

- cateter venos central, combaterea hipovolemiei
- **înlăturarea toxinei**:
  - *pacienți cooperanți*: inducerea vomismentelor și administrare de carbon activ (cca A 10-a parte din cantitatea de barbituric)
  - *pacienți necooperanți*: spălături stomacale, sub profilaxia atropinică sau după intubare
- în caz de accelerare a respirației prin stimuli dureroși sau inhalarea de CO_2 10% prognosticul este bun și se recomandă doar tratament simptomatic
- **diureza provocată cu alcalinizarea urinei**, eventual dializă în cazul insuficienței renale
- **insuficiență respiratorie**: intubație, traheotomie, la o resuscitare > 3-4 zile
- **în hipotensiune**: terapie de șoc, substituire de volume sangvine, echilibrarea acidozei ($NaHCO_3$), cathecolamine

2.17.0.3. *Intoxicații cu clorhidrat*

Doză: 4-40 g sunt letale

Complicații: scăderea tensiunii arteriale, oprirea respirației și a cordului, edem pulmonar, modificări electrolitice, gastrite

Terapie: la fel ca și la intoxicația cu barbiturice; atenție la administrare de adrenalină și analogi care induc fibrilație

2.17.0.4. *Intoxicaţii cu anticolinergice / sindrom anticolinergic central (SAC)*
Substanţe declanşatoare: atropină, anestezice locale, ketamină, opiacee neuroleptice, antagonişti H2, derivate benzodiazepinice, fenotiazine, antidepresive triciclice
Tablou clinic: ameţeli, dizartrie, eventual semne piramidale, obnubilare sau agitaţie, *reacţii paradoxale la sedative*, tahicardie, hipertermie, constipaţie, piele uscată şi roşie, secreţie scăzută a glandelor mucoase salivare şi sudoripare
Terapie

- **physostigmin** (Anticholium®) 0,04 mg/kg până la mximum 1 fiolă (= 2 mg) la 5 minute i.v., în caz de ameliorare 3 fiole la 3 ore în perfuzie; efectul după 15 minute, simptome de înjumătăţire după 20 minute
- **în stare de agitaţie marcată**: droperidol + fentanyl (Thalamonal®) 0,5 ml (→ transformare în formă comatoasă)

2.17.0.5. *Intoxicaţii cu neuroleptice*
Doze: următoarele doze pot provoca o intoxicaţie gravă [375]:

Levopromazin (de ex. Neurocil®)	500-1000 mg
Thioridazin (de ex. Mellerin®)	400-800 mg
Chlorprothixen (de ex. Truxal®)	400-600 mg
Clozapin (de ex. Leponex®)	600-1500 mg

Tablou clinic

- **general**: uscăciunea gurii, hipotermie, tahi- sau bradicardie, tulburări de ritm, modificări de EKG (QT – prelungit şi aplatizare T), fluctuaţia tensiunii arteriale, colostază, delir urmat de comă
- **neurologic**: bradipnee, retenţie de urină, sindrom neuroleptic malign (= akinezie, hipertonie, hipertermie, tahicardie, tahipnee → p. 354), convulsii

Terapie

- **spălăturile stomacale** sunt eficiente doar imediat după ingerare, provocarea de vărsături nu este încununată de succes, datorită acţiunii antiemetice
- **în caz de scăderea tensiunii**: substituienţii volemici, eventual → simpaticomimetice ca norepinefrina (Novadral®); atenţie: adrenalina acţionează ca dilatator vascular asupra alfareceptorilor blocaţi prin neuroleptice, betamimetice (reversibilitate adrenalitică)
- **împotriva simptomelor anticolinergice**: physostigmin (Anticholium®) 1-2 mg i.v., repetat (vezi → sindrom anticholinergic central, p. 230)
- **împotriva convulsiilor**: benzodiazepine (vezi p. 426)
- **împotriva efectelor secundare extrapiramidale**: biperiden (Achineton®) i.v., bromocriptin (Providel®) p.o.
- diureza forţată şi dializa sunt ineficiente (legături proteino-plasmatice, rapidă răspândire în ţesuturi)

2.17.0.6. *Intoxicaţii cu antidepresive*
Doză: 1-2g pot să provoace o intoxicaţie gravă în cazul administrării majorităţii antidepresivelor triciclice
Tablou clinic:

- **simptome anticolinergice**: uscăciunea gurii, midriază, retenţie de urină, ileus, hipertermie
- **simptome cardiovasculare:** tulburări de ritm cardiac (bloc-AV, fibrilaţie), hipotensiune
- **neurologic**: convulsii, mioclonii, comă cu reflexe păstrate, tulburări respiratorii
  - ➢ sindrom serotoninic în cazul intoxicării cu inhibitori de recaptare serotoninică selectivă (IRSS): greaţă, vărsături, dezorientare, neliniște, mioclonii, tremur, eventual convulsii
- **psihic**: delir, psihoză paranoid halucinatorie, furie

Terapie:

- **înlăturarea toxinei**: spălături stomacale imediate, carbon activ (pentru 1gr de antidepresiv triciclic 25g de Carbon)
- **tulburările de ritm cardiac** din intoxicaţii grave se combat prin administrare progresivă profilactică de agenţi beta-blocanţi utili şi în extrasistolele ventriculare sau tahicardie
- **combaterea hipotensiunii arteriale**: substituţi volumici, eventual adrenalină
- **combaterea simptomelor anticolinergice**: la retenţie de urină se face cateterizare, physostigmin (Anticholium®), (vezi sindromul anticolinergic central, p. 230)
- **în crizele epileptice**: benzodiazepine (p. 426); fenitoinul este adeseori mai puţin eficient
- **ineficiente**: hemodializa şi transfuzia

2.17.0.7. *Intoxicații cu litiu*

Nivel seric:

- **> 1,5 mval/l**: efecte secundare
- **> 2 mval/l**: semne de intoxicație
- **> 3,5 mval/l**: pericol vital

Tablou clinic:

- **general**: sete, oligo-anurie, inapatență, crampe abdominale, vărsături, diaree, creșterea enzimelor hepatice, aritmie, hipotensiune
- **neurologic**: simptome cerebeloase (tremor, nistagmus, dizartrie, ataxie), fasciculații, mioclonii, sindrom parkinsonian, coreoatetoză, convulsii
- **psihic**: halucinații, comă

Terapie: substituienți de Na (Natriu HCO_3), diureză forțată, dializă

2.17.0.8. *Intoxicații cu fenitoin*

Cauze:

- de cele mai multe ori intoxicații inaparente datorită ingerării și acumulării medicamentului (timpul de înjumătățire dependent de nivelul seric – la concentrație mare, timp de înjumătățire mai lung, la 300 mg-zi: cca 31 de ore!)
- creșterea concentrației prin antimicotice sistemice azolice, isoniazid, cloramfenicol, cinetidină și derivați de cumarină

Nivel: apariția intoxicației de la o concentrație serică de cca 25-30 mg/l, la o repartiție volumică de fenitoină de 0,6 l/kg corp greutate corporală se ajunge la un nivel al serului de 25-30 mg/l la administrarea intravenoasă acută de 1000 mg

Tablou clinic:

- **simptome cerebeloase**: nistagmus orizontal (simptom precoce!), ataxie a mersului și a trunchiului, mai târziu ataxia extremităților, dizartrie, atrofie ireversibilă cerebeloasă la suprodozări de durată
- **alte simptome neurologice**: cefalee, semne piramidale, tulburări extrapiramidale, polineuropatii, fasciculații
- **simptome psihice**: oboseală, iritabilitate, stări de delir
- **simptome cardiace**: tulburări de ritm până la asistolie, insuficiență cardiacă

Terapia în intoxicații acute:

- **spălături gastrice și administrarea de carbon activ**

colesterolamin (Quantalan®):

- *efect*: întreruperea circuitului entero-hepatic → rapidă scădere a nivelului serului
- *doză*: inițial 6 x 4 gr (o pungă [casetă] = 4 gr) timp de cinci zile, apoi în funcție de nivelul serului
- *efecte secundare*: inducerea crizei la scăderea rapidă a nivelului, tulburărilor gastrointestinale, creșterea transaminazei, resorbție redusă a vitaminelor hiposolubile → hipovitaminoze în caz de administrare în decurs de mai multe săptămâni, ca urmare o profilaxie cu substituți vitaminici

Terapia în intoxicații: suspendarea pe mai multe zile a medicației

2.17.0.9. *Intoxicații cu benzodiazepină*

Tablou clinic:

- **neurologic**: hipotonie , ataxie, amețeală, dizartrie, bradipnee, somnolență până la comă
- **psihic**: rareori reacții paradoxale (crize de țipete în special la copii; coșmaruri, teamă sau comportament hipomaniac la adulți)

Terapie:

- provocarea de vărsături în obnubilare, spălături gastrice cu carbon activ (cca de 20 de ori cantitatea benzodiazepinei ingerate)
- **flumazenil** (Anexate®) inițial 0,2 mg i.v. în 15 minute, apoi la 60 secunde, eventual încă 0,1 mg până la o doză totală de 1 mg
  - efecte secundare: greață, vărsături, oscilații de tensiune, simptome caracteristice suprimării benzodiazepinei

2.17.0.10. *Intoxicaţii cu carbamazepin*

Nivel: apariţia intoxicaţiilor de la un nivel al serului de cca 20 γgr/ml, catabolism influenţat prin eritromicină, cimetidină

Tablou clinic:

- **neurologic**: obnubilare până la comă, crize epileptice, bradipnee, ataxie, hiperkinezie (coreică mioclonică), tulburări de oculomotricitate, midriază
- **general**: tulburări de ritm cardiac, hipotensiune, vărsături, rareori hiperglicemie

Terapie:

- **îndepărtarea toxinei** (vărsături, spălături gastrice) foarte adecvată chiar şi după mai multe ore
- **fisostigmin** (Anticholium®) 1-2 mg i.v., repetat (vezi sindromul anticolinergic central, p. 230)
- **în crize epileptice**: benzodiazepin (p. 426), ATENŢIE: scade frecvenţa respiratorie

2.17.0.11. *Intoxicaţie cu amantadină*

Cauze: adeseori intoxicaţii lente prin acumulare în caz de insuficienţă renală (substanţa este eliminată complet prin urină)

Tablou clinic: dezorientare, psihoză acută asemănătoare unui sindrom central anticolinergic (p. 230), crize epileptice

Terapie:

- **îndepărtarea toxinei** (în intoxicaţii acute): spălături gastrice cu carbon, diureză forţată, scăderea PH urinar
- **physostigmin** (Anticholium®) 1-2 mg i.v., repetat (vezi sindromul anticolinergic central, p. 426)
- **în crize de epilepsie**, benzodiazepine (p. 426)

2.17.0.12. *Intoxicaţie cu alcool*

Nivel: fenomene de intoxicaţie de la un nivel al serului de 1,4 g/l

Tablou clinic: agitaţie (irascibilitate), defulare, în concentraţii mai ridicate somnolenţă până la comă cu pierderea reflexelor specifice, iar dacă doza se menţine ridicată, reacţii ale pupilelor, piele fierbinte, temperatura de bază a corpului scăzută; de cele mai multe ori faetorul alcoolic este un indiciu de diagnostic

Terapie:

- **stări de irascibilitate**: 5-10 mg diazepam i.m. sau 5-20 mg haloperidol (Halodal®) i.m., spălături gastrice, eliberarea căilor respiratorii, menţinerea temperaturii corporale
  - ➢ contraindicate: barbiturice şi opiacee
- **în comă**: perfuzie cu soluţie de manitol hipertonă pentru prevenirea edemului cerebral

2.17.0.13. *Intoxicaţia cu morfină (acută)*

Doză: fenomene de intoxicaţie de la o doză orală de cca 10mg, respectiv o doză parenterală de cca 25mg: aceste date se referă la o intoxicaţie acută a unui individ neobişnuit, un toxicoman suportă doze care sunt absolut letale pentru un începător

Tablou clinic:

- **general**: cianoză, hipotermie, paliditate, piele uscată, bradicardie, hipotensiune, tahipnee, spasme bronşice, spasme ale vezicii/intestinului, constipaţie, rar deteriorare hipoxică a vaselor
- **neurologic**: miază, hipo/areflexie, semne piramidale, bradipnee, convulsii
- **psihic**: euforie, somnolenţă, comă

Complicaţii: comă, oprirea respiraţiei, edem pulmonar, aciodoză, edem cerebral

Terapie:

- **înlăturarea toxinei**:
  - ➢ la administrare orală: spălături gastrice, eventual cu soluţie de hipermanganat de Ka (coloraţie roz)
  - ➢ în injecţii (exceptare i.v.): injectare cu un mg. adrenalină diluată
- **antidot**: naloxon (Narcanti®) 0,4 – 2,0mg/i.m. sau i.v. (sunt posibili timpi de înjumătăţire scurţi pentru naloxon!)
- **măsuri de susţinere** ca şi la intoxicaţia cu barbiturice (p. 229)
- **contraindicat**: derivate de fenotiazin, scopolamină

2.17.0.14. *Intoxicaţii cu cocaină*

Doză: fenomene de intoxicaţie de la o doză de 150mg (inhalat)

Aspect clinic:

- **general**: hipertermie, hiperhidroză, piele lividă, hipertensiune, tahicardie, aritmie
- **neurologic**: midriază, convulsii
- **psihic**: euforie, agresivitate, sentiment de înstrăinare, halucinaţii, delir

Complicaţii: comă, oprirea respiraţiei, hemoragii intracerebrale

Terapie: nitrovasodilatatori, Ca^{++} – antagonişti, propranolol (Dociton®) (ATENŢIE: hipotensiune), diazepam

2.17.0.15. *Intoxicaţie cu amfetamine*

Substanţe: anfetamină; methamfetamină; "ecstazy"= noţiune generală pentru mai multe derivate amfetaminice, printre altele methybudioxymethamfetamin (MDMA), methybendioxyethilamfenitoin (MDEA) şi methylendioxyamfetamin (MDA) [807]

Doză: fenomene de intoxicaţie de la o doză de 50-70 mg amfetamin – dezvoltarea rapidă a toleranţei (doze extreme la toleranţă: 1gr i.v. la 2+3 ore!)

Aspect clinic:

- **general**: inapetenţă, uscarea gurii, tulburări de somn, polakiurie, hipertermie, hiperhidroză, tahiaritmie, hipertensiune, tahipnee, dureri precordiale, palpitaţii
- **neurologic**: midriază, tremor, greaţă, vărsături, nistagmus, ataxie, ameţeli, astenie, convulsii
- **psihic**: euforie, agitaţie, stări de angoasă, impuls de sinucidere, psihoze paranoid-halucinatorii, delir

Complicaţii:

- tulburări de ritm cardiac, crize hiperensive (→ hemoragii intracerebrale), crize convulsive, comă
- **cazuri de deces la ecstazy** prin triada: hipertermie, rabdomioliză şi coagulare intravasculară diseminată [807]

Terapie: haloperidol (Haldol®), diazepam, reducereA PH-urinei (de exemplu cu amoniumclorid)

2.17.0.16. *Intoxicaţii cu halucinogene*

Doză: fenomene de intoxicare la DSL de la o doză de 0,1-0,2mg, la mescalin 4-8gr

Aspect clinic:

- **general**: hipertermie, piloerecţie, tahicardie, hipertensiune, transpiraţie, greaţă
- **neurologic**: midriază, hiperreflexie, tremor
- **psihic**: tulburări de percepţie, iritabilitate, emotivitate, teamă, psihoze paranoid-halocinatorii acute şi cronice, sindrom Flash-back (deseori numai secunde-minute, apare la zile-ani de la ultima aplicare), criză de demenţă cu furie

Complicaţii: crize convulsive

Terapie: diazepam

2.17.0.17. *Intoxicaţie cu canabis*

Doze: semne de intoxicaţie de la o doză de 15-30 mg δ 9 - tetrahydrocannabinol

Tablou clinic:

- **general**: tahicardie, hipertensiune, astm, uscăciunea gurii, foame/sete, vertij, cefalee, epigastralgii, conjunctivită, laringită, hipertermie
- **neurologic**: ataxie poziţională, hipotonie
- **psihic**: nervozitate (destindere numai după doze reduse), psihoze halucinatorii, dezorientare, teamă

Complicaţii: alergie

Terapie: propanolol (Dociton®), neuroleptice, timp de zile până la săptămâni (eliminarea totală abia după o lună)

2.18. Afecţiuni traumatice

A. Hufschmidt şi C.H. Lücking (versiune medicală de D. Baltag)

2.18.1. Afecţiuni traumatice ale regiunii craniene

2.18.1.1. *Traumatismul cranio-cerebral*

Etiologie: accidente de circulaţie (40-50%), sport (→ 35%), agresiune, răni prin împuşcare (în SUA: 5-10%)

Definiţii

- **traumatismul cranian** uşor nu este urmat de pierderea conştienţei şi nu generează semne neurologice
- **comoţia cerebrală** presupune o pierdere a conştienţei de sub o oră, amnezie sub 8 ore şi eventual o stare de confuzie postcomoţională sub 24 de ore
- **contuzia cerebrală** se caracterizează prin pierderea conştienţei cu durata de peste o oră, amnezie de peste 8 ore şi stare confuzională de peste 24 de ore, cu semne neurologice de focar şi modificări EEG (încetinirea ritmului de bază, semne de focar) mai mult de 24 de ore după traumatism

Clasificare

- **după gravitatea clinică:**
  - traumatism cranio-cerebral uşor (scor 14-15 pe scara Glasgow), inconştienţă sub o oră, modificări EEG pentru maxim 24 de ore, revenire completă
  - traumatism cranio-cerebral mediu (scor 9-13 pe scara Glasgow), inconştienţă sub 24 de ore
  - traumatism cranio-cerebral grav (scor 3-8 pe scara Glasgow), inconştienţă peste 24 de ore şi/sau semne de trunchi cerebral
- **după tipul afecţiunii:**
  - difuz: afectare axonală difuză
  - localizat: hematom epidural, hematom subdural, hematom intracerebral, focar de contuzie
- **după existenţa/nonexistenţa comunicării** între spaţiul subarahnoidian şi mediul extern: traumatism craniocerebral deschis/închis

Patologie/Fiziopatologie

- **afectare cerebrală traumatică primară :**
  - afectare axonală difuză (*diffuse axonal injury* – DAI) ; este cea mai importantă afectare precoce ; în general fără reprezentare CT sau RMN
    - anatomie patologică: în primele zile, pe primul plan sunt rupturile de axon (*retraction balls*), după câteva săptămâni multiple aglomerări de microglii în substanţa albă, după luni de zile leziuni degenerative în substanţa albă emisferică, a trunchiului cerebral şi a măduvei spinării
    - mecanismul de apariţie: acceleraţii cu acţiune în unghi faţă de suprafaţa sagitală generează forţe de forfecare cu afectarea vaselor mici, producând sângerări punctiforme şi afectarea citoscheletului (în primul rând transportul axonal) şi a membranei (cu influx de calciu şi intrarea apei, producându-se umflarea axonului)
    - localizare: ascendent, în funcţie de gravitate, de la substanţa albă cerebrală la trunchiul cerebral rostral
  - afectare focală prin mecanism de acceleraţie/deceleraţie cu producerea focarelor de contuzie sau a hematoamelor
  - leziuni ale vaselor
- **afectare cerebrală traumatică secundară**: traumatismul cranian determină distrucţie de masă cerebrală, hematom, infecţie, hipoxie, factori ce vor concura la producerea ischemiei ; ischemia, edemul cerebral şi hipertensiunea intracraniană vor genera un cerc vicios în care acidoza va determina hidroliza membranară şi în final alterări membranare ireversibile

Tablou clinic:

- **traumatism cranio-cerebral uşor** (contuzie cerebrală)
  - pierdere de conştienţă iniţială (poate lipsi)
  - tulburări amnezice: de cele mai multe ori numai amnezie retrogradă (legată de producerea traumatismului), amnezie anterogradă de cele mai multe ori pentru durata stării de confuzie posttraumatică
  - stare de confuzie posttraumatică cu afectarea conştienţei, agitaţie motorie, dezorientare până la 24 de ore
  - simptome generale: dureri de cap, ameţeli, vomă

- sindrom postcomoţional: cefalee persistentă, ameţeli, oboseală

- **traumatism cranio-cerebral** de gravitate medie/mare: afectarea stării de conştienţă (poate lipsi în cazul rănilor pentrante), semne de suferinţă a trunchiului cerebral, crize epileptice, hipertensiune intracraniană, semne de angajare (subfalciformă, transtentorială, a amigdalelor cerebeloase)

Examen clinic obiectiv:

- **aprecierea funcţiilor vitale**: permeabilitatea căilor respiratorii, număr de respiraţii, tensiune arterială, puls, temperatură
- **starea conştienţei** se apreciază pe baza scorului Glasgow
- **studiul pupilelor** : căutarea unei midriaze unilaterale sau o limitare unilaterală a reflexului fotomotor ca urmare a afectării nervului oculomotor comun prin hernie transtentorială, de cele mai multe ori ipsilateral faţă de procesul înlocuitor de spaţiu, în 10% din cazuri contralateral (în primul rând la hematoamele subdurale)
- **deficit motor/modificări ale reflexelor** : contralateral în raport cu sediul leziunii sau ipsilateral când trunchiul cerebral este comprimat pe marginea tentoriului
- **controlul pacienţilor comatoşi** → p. 342
- **inspecţia** urmăreşte depistarea hematoamelor, a sângerărilor nazale sau auriculare ; se cercetează arcada zigomatică şi maxilarul pentru depistarea de fracturi
- se vor cerceta toracele, abdomenul, coloana vertebrală pentru depistarea unor leziuni

Diagnostic paraclinic:

- **radiografie de craniu** în două incidenţe
- **CT cerebral:**
  - ➢ indicaţii : fracturi craniene, afectarea stării de conştienţă după interval liber, semne de focar, crize epileptice, la toţi pacienţii cu afectarea stării de conştienţă cu o durată mai mare de 24 de ore (scor Glasgow sub 15)
  - ➢ se poate constata existenţa fracturilor, contuziilor, hematoamelor, a edemului cerebral
  - ➢ în cazul depistării unei leziuni sau agravării clinice, examinarea se repetă după 24 de ore, după 48 de ore şi după 7 zile
- **IRM cerebral**: dă o imagine mai bună a trunchiului cerebral, dar după 3 zile de la apariţia produşilor de descompunere a hemoglobinei
- **laborator**: tablou sangvin, coagulare, electroliţi
- **EEG**: la pacienţii comatoşi, cu traumatisme necomplicate, ca alternativă la CT
- **potenţiale evocate**: potenţiale evocate somestezice în traumatismele cranio-cerebrale grave pentru evaluarea prognosticului; potenţiale evocate auditive în contuziile de trunchi cerebral
- **examen Doppler** în cazul sângerărilor traumatice subarahnoidiene pentru depistarea spasmelor
- **angiografie sau angio-IRM** în disecţia arterială sau fistula carotido-cavernoasă

Primul ajutor: Primele măsuri vizează aşezarea bolnavului într-o poziţie adecvată, eliberarea şi/sau menţinerea liberă a căilor respiratorii (eventual intubaţie), hidratare parenterală.

Tratamentul traumatismelor cranio-cerebrale uşoare: hidratare, supraveghere clinică şi EEG timp de 24 de ore.

Tratamentul traumatismenlor cranio-cerebrale medii şi grave:

- **menţinerea în condiţii optime a parametrilor cardiovasculari, respiratori şi metabolici**: tensiunea arterială, saturarea cu oxigen, normotermia, glicemia normală
- **steroizii** (de exemplu dexametazona) sunt controversaţi, German Ultrahigh Dexamethasone Head Injury Study nu a putut depista nici o deosebire semnificativă faţă de un grup placebo la începerea tratamentului pe parcursul a 3 ore după traumatism; deducţii teoretice permit, de asemenea, să apară şi un posibil efect negativ asupra regenerării neuronale
- **hipotermia** (33°C pentru 24 ore) accelerează ameliorarea simptomelor la pacienţii cu scor Glasgow de 5-7 şi probabil îmbunătăţeşte prognosticul
  - ➢ efecte secundare: aritmii, scăderea minut-volumului cardiac, tulburări de coagulare, imunosupresie

- **profilaxia crizelor epileptice** (→ p. 399) se face la pacienţii cu risc crescut (pacienţii cu traumatisme penetrante); nu există nici un mijloc terapeutic sigur de prevenire a epilepsiei posttraumatice
- **analgetice,** ATENŢIE la influenţarea stării de conştienţă
- **tratamentul hipertensiunii intracraniene** şi/sau al durerii va fi aplicat în funcţie de intensitatea semnelor
- **tratamentul neurochirurgical** este indicat în următoarele situaţii: hematom epidural, hematom subdural, fractură craniană cu impresiune mai mare decât grosimea calotei, traumatism cranio-cerebral evident
- **măsuri generale**: hrănire parenterală, tratarea tulburărilor de coagulare, vaccinare antitetanică, profilaxia contracturilor
- **tratament neuroprotectiv** cu antagonişti de calciu şi antagonişti NMDA

Supraveghere

- **funcţiile vitale**: EEG, tensiunea arterială, analiza gazelor sangvine, temperatura
- **statusul neurologic**: starea de conştienţă pe baza scalei Glasgow, reflexele pupilare
- **laborator**: hemoglobina/hematocritul (pentru o pierdere de sânge extracraniană), ioni, osmolaritate serică, glicemia, parametrii coagulării
- **monitorizare EEG** printr-o analiză spectrală continuă
- **PE** somestezice prin stimularea nervului median şi PE auditive
- **sondă de presiune cerebrală:**
  - ➢ indicaţie: traumatism cranio-cerebral grav (scor Glasgow mai mic sau egal cu 8) şi, după caz, traumatism cranio-cerebral de gravitate medie (scor Glasgow între 9 şi 13) cu fenomene de hipertensiune intracraniană şi fenomene de deplasare a structurilor liniei mediene cu mai mult de 5 mm
  - ➢ durata de supraveghere: cel puţin 3 zile

Complicaţii

- **edemul cerebral**: se dezvoltă pe parcursul primelor 24 de ore, este maxim după 2-3 zile şi determină alterarea perfuziei cerebrale
- **crizele epileptice**: la aproximativ 20% dintre TCC grave se înregistrează crize precoce; 10-15% dintre pacienţi vor dezvolta epilepsie posttraumatică
- **hidrocefalia**: în primul rând după sângerările subarahnoidiene traumatice sau după sângerări ventriculare
- **tulburări electrolitice**: hipopotasemie (prin descărcări de catecolamine), diabet insipid sau sindrom de secreţie inadecvată de ADH
- **meningita**: după traumatisme cranio-cerebrale deschise; se impune tratament cu flucloxacilin (Staphylex) 3×4 g/zi plus cefotaxim (Claforan) 3 × 3-4 g/zi
- **agravarea** tabloului neurologic prin complicaţii extracerebrale: hemoragie internă, tulburări de coagulare, pneumonie, sepsis, embolie grăsoasă
- **altele**: tulburări trofice (ulcer de decubit, escare în teritoriul nervului peroneal, ischiatic, radial), polineuropatia din stările critice (→ 249)

Evoluţie: vezi figura 11

Prognostic

- **după semnele clinice :**
  - ➢ după 6 ore: midriază fixă bilaterală sau reflex vestibulo-ocular sau reflex cohleo-ocular absente → 95% mortalitate; sinergisme în flexie-extensie la excitaţii dureroase →63% mortalitate; sinergisme de extensie la excitaţii dureroase sau areactivitate → 83% mortalitate
  - ➢ după 24 de ore : midriază fixa bilaterală → 91% mortalitate
- **după durata comei şi după vârstă:**
  - ➢ 21-50 ani: durata comei 3 zile – şanse de revenire a conştienţei 90%; 5 zile – 70% şanse; 7 zile – 50% şanse; peste 12 zile – 0% şanse
  - ➢ peste 50 ani: durata comei 3 zile – şanse de revenire a conştienţei 70%; 4 zile – 25% şanse; peste 5 zile – 0% şanse
- **după răspunsurile potenţialului evocat** somestezic prin stimularea N. median:
  - ➢ răspuns cortical prezent bilateral, interval N13-N20 sub 6,8 ms: 70% din cazuri vor avea un handicap redus sau moderat, 13% handicap sever şi 16% sindrom apalic sau deces

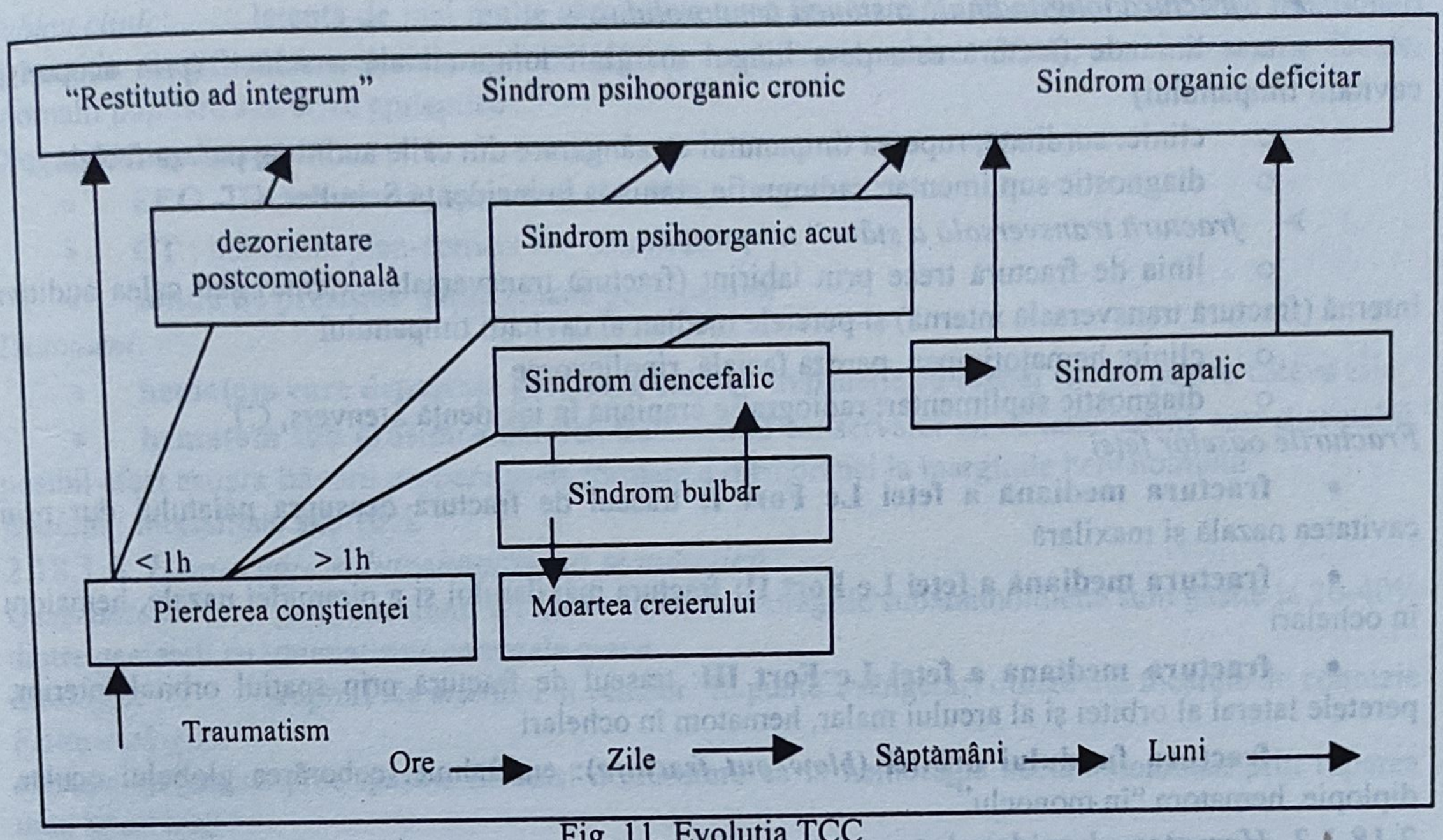

Fig. 11. Evoluţia TCC

➢ răspunsul cortical prezent bilateral, interval N13 – N20 prelungit unilateral sau bilateral mai mare de 6,8 ms: 32% handicap redus – mediu, 33% handicap grav, 35% sindrom apalic/deces (fiecare 1/3)

➢ răspuns cortical prezent unilateral: 9% handicap redus – mediu, 20% handicap grav, 71% sindrom apalic sau deces

➢ răspuns cortical absent bilateral: 3% handicap grav, 97% sindrom apallic sau deces

- **după reactivitatea EEG** la zgomot şi excitaţie dureroasă, la 48-72 ore după traumatism: EEG reactivă – 93% evoluţie fără handicap sau cu handicap mediu ; lipsa reactivităţii EEG – 93% handicap grav, sindrom apalic sau deces
- **după reactivitatea potenţialului evocat somestezic** prin stimularea nervului median şi reactivitatea EEG: interval N13-N20 alungit bilateral de peste 2,5 ori şi lipsa reactivităţii EEG la zgomot şi excitaţie dureroasă la 48-72 ore de la traumatism – 98% prognostic grav
- **potenţiale evocate auditive:**

➢ lipsa tuturor undelor este greu de evaluat dacă nu se cunosc antecedentele legate de deficienţe ale auzului

➢ lipsa undelor IV/V: prognostic infaust

Urmărirea evoluţiei: *Glasgow outcome scale* (GOS; → p.429)

2.18.1.2. *Fracturi craniene*

Fracturi de calotă: în regiunea temporală există pericolul rănirii unei artere meningeale cu producerea unui hematom epidural, de aici necesitatea explorării CT

Fracturile bazei craniului

- **fracturi frontobazale**

➢ tipuri:

o fractură frontobazală înaltă (tip Escher I); consecutivă unui impact violent asupra porţiunii superioare a osului frontal, cu înfundarea osului frontal şi iradierea fracturii către baza craniului

o fractură frontobazală mijlocie (tip Escher II); consecutivă unui impact violent asupra regiunii rădăcinii nazale, cu înfundarea osului frontal şi afectarea sinusului etmoidal

➢ tablou clinic: hematom "în ochelari", sângerare pe nas şi pe gură, anosmie, fistulă LCR

➢ atitudinea în caz de oto/rinolicvoree: partea superioară a corpului se menţine ridicată, căutarea semnelor meningeale, administrarea profilactică a antibioticelor este controversată; dacă după o săptămână nu se produce închiderea spontană se procedează la închiderea operatorie

- **fracturi latero-bazale** *(fracturi ale stâncii temporale)* eventual ruptură a membranei timpanului, hematotimpan, paralizii de nervi V, VII şi VIII, oto/rinolicvoree

- *fractură longitudinală a stâncii temporalului*:
  - linia de fractură este de-a lungul marginii longitudinale a stâncii (prin acoperişul cavităţii timpanului)
  - clinic: surditate, ruperea timpanului cu sângerare din căile auditive, pareză facială
  - diagnostic suplimentar: radiografie craniană în incidenţa Schuller, CT
- *fractură transversală a stâncii temporale*
  - linia de fractură trece prin labirint (fractura transversală externă) sau calea auditivă internă (fractură transversală internă) şi peretele median al cavităţii timpanului
  - clinic: hematotimpan, pareză facială, rinolicvoree
  - diagnostic suplimentar: radiografie craniană în incidenţă Stenvers, CT

Fracturile oaselor feţei

- **fractura mediană a feţei Le Fort I:** traseul de fractură deasupra palatului dur prin cavitatea nazală şi maxilară
- **fractura mediană a feţei Le Fort II:** fractura maxilarului şi a piramidei nazale, hematom în ochelari
- **fractură mediană a feţei Le Fort III**: traseul de fractură prin spaţiul orbital inferior, peretele lateral al orbitei şi al arcului malar, hematom în ochelari
- **fractura fundului orbitei (*blow out fracture*)**: enoftalmie, coborârea globului ocular, diplopie, hematom "în monoclu"

2.18.1.3. *Hematomul epidural*

Cauze: cel mai frecvent (80%) sângerare arteriolară prin lezarea arterei meningee mijlocii, mai rar leziuni ale venelor durale sau ale sinusului sagital sau transvers

Leziuni asociate: focare de contuzie (40%), hematom subdural/intracerebral (28%)

Localizare: temporal (70%), frontal (17%), parietal (13%)

Tablou clinic: cefalee, semne de focar (60-75%), anomalii pupilare (40%), crize epileptice (5-10%), alterarea stării de conştienţă imediat posttraumatic (10%), agravare după interval liber (25-30%).

Diagnostic suplimentar

- **radiografie de craniu**: fractură (85%)
- **CT**: hematom biconvex, net limitat

Tratament: craniotomie osteoplastică

2.18.1.4. *Hematom subdural acut*

Cauze: traumatizarea venelor, a arterelor corticale sau a sinusurilor.

Leziuni asociate: hematomul subdural acut se însoţeşte întotdeauna de o afectare gravă a substanţei cerebrale.

Localizare

- **supratentorial**: temporal, fronto-bazal (80%), parietal (10%)
- **infratentorial** (2%)

Tablou clinic: afectarea conştienţei, anomalii pupilare (>50%), hemipareză, crize epileptice (10-15%).

Diagnostic suplimentar:

- **radiografie de craniu**: fractură (60-65%)
- **CT** : hematom în formă de seceră sau plan-convex

Tratament: intervenţie neurochirurgicală de urgenţă

2.18.1.5. *Hematom subdural cronic*

Cauze: agresarea venelor corticale, a arterelor sau a sinusurilor

Factori favorizanţi

- vârsta, alcoolismul, atrofia cerebrală, tulburări de coagulare
- în 25-30% din cazuri nu se identifică nici un traumatism
- higroame subdurale

Tablou clinic: latență de mai multe săptămâni între traumatism (în cazul în care este menționat) și apariția manifestărilor clinice, cefalee (50%), modificări psihice (30%), mai rar semne focale, anomalii pupilare sau crize epileptice

Diagnostic suplimentar

- **EEG** – activitate alfa aplatizată (40-50%)
- **CT** : hematom plan-convex sau biconvex
- **sondă de presiune** intracraniană postoperator

Tratament:

- **hematom care depășește grosimea calotei**: trepanație cu drenaj extern pentru câteva zile
- **hematom sub grosimea calotei**: tratamentul conservator cu dexametazonă este discutabil, posibil efect asupra frânării procesului de formare a membranei la marginile hematomului

Evoluție: mortalitate sub 10%.

2.18.1.6. *Hemoragie subarahnoidiană traumatică*

Generalități: prin examinări CT sistematice, hemoragiile subarahnoidiene sunt găsite la 20-40% dintre pacienții cu traumatisme cerebrale grave.

Etiologie: rupturi ale arterelor și venelor "în punte", sângerări difuze din focarele de contuzie

Fiziopatologie:

afectare ischemică prin spasme (aceeași desfășurare ca la hemoragia subarahnoidiană prin ruperea unui anevrism)

Tablou clinic: afectarea secundară a stării de conștiență și deficite focale.

Diagnostic: sonografie Doppler transcraniană (evidențiază spasmul)

Tratament: nimodipin → scade ponderea pacienților cu evoluție nefavorabilă cu 27-46%

Pronostic: existența hemoragiei subarahnoidiene traumatice este un element de prognostic grav de sine stătător (independent de gravitatea traumatismului): evoluția este nefavorabilă și mortalitatea este de trei ori mai mare.

2.18.2. Afecțiuni traumatice ale coloanei vertebrale și ale măduvei spinării

2.18.2.1. *Contuzia spinală și secțiunea medulară*

Anatomie:

- **secțiuni mecano-funcționale ale aparatului ligamentar**
  - ➢ porțiunea anterioară: corpul vertebral cu excepția peretelui posterior, ligamentul longitudinal anterior și ligamentul discal
  - ➢ porțiunea mijlocie: ligamentul longitudinal posterior, peretele posterior și fețele laterale ale corpului vertebral
  - ➢ porțiunea posterioară: capsula articulară, apofiza transversă, apofiza spinală, ligamentul interspinos, ligamentul galben
- **evaluarea stabilității unei fracturi de coloană** : traiectul de fractură poate fi unic, dublu (instabilitate potențială), triplu (instabilitate definitivă)

Definiții:

- **șoc spinal**: paralizie flască și abolirea reflexelor osteotendinoase după secțiunea acută
- **comoția spinală** : nici o modificare morfologică cu remisiunea completă a simptomelor pe parcursul a 72 de ore
- **contuzia spinală** : tablou clinic ce conduce către un sindrom de secțiune medulară

Tablou clinic:

- inițial în șocul spinal: para/tetrapareză flască, ulterior spastică, eventual dureri de tip radicular

- **simptome disautonome** : retenţie urinară, tulburări ale motilităţii intestinale, erectile, ale termoreglării în leziuni deasupra lui T9-T10, bradicardie, hipotensiune ortostatică

Se cercetează reflexele, motilitatea, sensibilitatea (inclusiv în regiunea perineală), reflexul anal, tonusul sfincterian, umplerea vezicală, zgomote intestinale

Diagnostic suplimentar:

- **examenul radiologic** în două incidenţe (faţă şi profil), eventual incidenţe oblice pentru suspiciunea de fractură de apofiză articulară; dacă nu este evident, se caută mobilitate patologică prin examinare în hiperflexie/hiperextensie
- **CT** evidenţiază traseul de fractură
- **IRM** evidenţiază o compresiune medulară sau o leziune intramedulară
- potenţiale evocate somatosenzoriale la pacienţii care nu pot fi evalùaţi din punct de vedere clinic (comă, sedare) şi pentru efectuarea unor controale pe parcurs
- **determinarea reziduului urinar**

Tratament

- **transportul numai în stare stabilizată:** saltea cu vacuum, suport pentru gât
- **methylprednisolon** (Urbason) 30 mg/Kg în bolus, apoi 5,5 mg/Kg/oră i.v. pentru 24 de ore dacă tratamentul este început în primele 3 ore după traumatism. Dacă tratamentul începe la 3-8 ore după traumatism, va dura 48 de ore
- **stabilizarea circulaţiei**: menţinerea unei presiuni arteriale medii de 70 mmHg, eventual administrare de dopamină (doza iniţială 2 μg/Kgc/min)
- evitarea alimentării orale din cauza hipotoniei intestinale
- sondă urinară sau cateterism vezical intermitent
- imobilizarea bolnavului în caz de compresiune medulară sau fracturi instabile
- **recuperare**: în cazul în care este posibil, deplasare timpurie (la stabilizarea situaţiei cardio-circulatorii) într-un centru specializat

Profilaxia complicaţiilor

- **tromboze**: ciorapi de compresie, heparină 3 × 5000-7500 UI s.c., gimnastică
- **pneumonie**: schimbarea poziţiei la 2 ore (dacă este posibil), gimnastică respiratorie, comprese umede, secretolitice; la pacienţi cu secţiune înaltă riscul este mare, din această cauză se fac regulat culturi de spută chiar şi înaintea apariţiei unei pneumonii
- **ileus paralitic:** subileus ceruletid (Takus) 2 mg/Kgc/min i.v. şi distigminbromid (Ubretid) 0,01 mg/Kgc/zi i.m.
- **ulceraţii digestive**: diagnosticul este dificil din cauza sensibilităţii viscerale deficitare (bolnavul nu are dureri); ranitidină (Sostril) 300 mg/zi
- escare : schimbarea poziţiei la 2 ore, saltea specială

2.18.3. Afecţiuni prin factori fizici

2.18.3.1. *Traumatisme electrice*

Generalităţi

- **accidente de joasă tensiune**:preponderent efect de excitaţie
- **accidente de înaltă tensiune** (>1000 V, >3A): preponderent arsuri/electrocutări

Fiziopatologie

- **efectul de excitaţie** se exercită asupra nervilor şi muşchilor, cu distrugeri membranare în anumite cazuri
  - ➢ cordul va suferi prin afectarea proceselor de excitaţie şi conducere, cu apariţia fibrilaţiei ventriculare (în special la curent alternativ)
  - ➢ muşchii scheletici vor prezenta contracţii musculare fazice (curent continuu) sau contracţii tetanice (curent alternativ) cu riscul apariţiei rupturilor tendino-musculare, fracturi, hipoxie prin contracţia muşchilor respiratori; în anumite situaţii, în urma contracţiilor musculare, conductorul electric nu mai poate fi lăsat din mână
- **efectul termic** determină dezvoltarea de căldură în ţesuturile prin care se scurge curentul producând acidoză, necroză, hiperpotasemie, insuficienţă renală

Tablou neurologic

- **semne cerebrale**: crize epileptice, posibilă pierdere de conştienţă, meningită aseptică prin afectarea termică a meningelui
- **semne medulare**: şoc medular prin mielită transversă, afectare progresivă prin arahnoidită
- **semne periferice**: dureri, parestezii, pareze

Tratament simptomatic: reanimare, defibrilare, terapia arsurilor.

2.18.3.2. *Insolaţie/Atacul termic*

Etiologie

- **insolaţia** este consecinţa expunerii la soare a extremităţii cefalice
- **atacul termic** este consecinţa unei acumulări de căldură cu creşterea temperaturii interne

Fiziopatologie

- **deshidratarea** constă în apariţia de manifestări critice la pierderea a 10% din greutatea corpului: tahicardie, colaps; la pierderea apei prin transpiraţie are loc concomitent o pierdere de sare
- **hiponatremia** : oboseală, ameţeli, cefalee, crampe musculare
- **expunerea solară a capului**: sindrom meningeal, edem cerebral

Tablou clinic

- **semne generale**: astenie, tahicardie, cianoză facială
- **semne neurologice**: cefalee, dezorientare, delir, crize epileptice, comă

Tratament: răcirea corpului, perfuzie cu soluţie izotonă de clorură de sodiu

2.18.3.3. *Îmbolnăvirea prin decompresie (boala scufundătorului)*

Fiziopatologie

- depresurizarea determină apariţia bulelor de gaz (O_2, N_2) cu producerea emboliei gazoase mai ales în ţesuturile bogate în grăsimi (creier, măduva spinării)
- obstrucţia venelor epidurale spinale printr-un mecanism neclar

Tablou clinic

- **momentul**: manifestările apar imediat până la câteva ore (maxim 24) după decompresie
- **semne generale**: dispnee, cianoză, dureri osoase şi musculare, şoc
- **semnele neurologice**: ameţeli, semne medulare, mai rar semne cerebrale de focar

Tratament: administrare de O_2, recompresie într-o cameră sub presiune, decompresie treptată

Profilaxie: respectarea timpilor de decompresie

2.19. Polineuropatii

F.X. Glocker, C. Seifert (versiune medicală de D. Baltag)

2.19.1. Generalităţi

Definiţie: afectarea bilaterală şi simetrică a mai multor nervi periferici printr-un proces sistemic; în contradicţie cu aceasta se află mononeuropatia traumatică, compresivă sau ischemică

Etiologie

- **polineuropatii ereditare**
  - ➢ polineuropatii "pure": neuropatia ereditară senzitivo-motorie; neuropatia ereditară senzitivă şi autonomă; neuropatia ereditară sensibilă la presiune
  - ➢ polineuropatii cu semne neurologice suplimentare: ataxia Friedreich, ataxia telangiectazică (sindrom Louis-Bar); porfiria acută intermitentă; amiloidoza; boala Krabbe; leucodistrofia metacromatică; adrenoleucodistrofia; leucodistrofia cu celule globoide; boala Fabry;

abetalipoproteinemia (boala Bassen-Kornzweig); analfalipoproteinemia (boala Tangier); coreoakantocitoza

- **polineuropatii dobândite:**
  - boli metabolice: diabet, hipoglicemie, uremie, gută, hepatopatie, hipotiroidie, acromegalie, hiperlipidemie
  - paraneoplazii: carcinom bronşic, limfoame, carcinom ovarian, carcinom gastric
  - paraproteinemii: gammapatie monoclonală benignă, mielom multiplu, macroglobulinemie Waldenström
  - colagenoze: lupus eritematos, sclerodermie, artrită reumatoidă, *mixed connective tissue disease*, boala Sjögren
  - vasculite: granulomatoză Wegener, poliarterită nodoasă, granulomatoză alergică Churg-Strauss, crioglobulinemie, angeitele de hipersensibilizare
  - malnutriţie: carenţe de vitamina B_1, PP, acid pantotenic, vitamina B_{12}, vitamina E, intoxicaţie cu vitamina B_6, sprue
  - toxice: alcool, acrilamidă, arsen, bariu, benzină, benzol, plumb, mercur, triarilfosfat, tricloretilen, thaliu, triortocresilfosfat, DDT, n-hexan, medicamente
  - inflamator/infecţios: boreliozâ, botulism, bruceloză, infecţie cu citomegalovirus, difterie, meningoencefalita de vară, infecţie HIV, lepră, leptospiroză, sifilis, rujeolă, septicemie cu meningococ, mononucleoză, oreion, paratifos, rickettsioze, dizenterie, tifos, toxoplasmoză, infecţie varicelo-zosteriană
  - imunologic: sdr. Guillan-Barré, poliradiculoneuropatia cronică infecţioasă demielinizantă, boala serică, neuropatia motorie multifocală cu blocuri de conducere
  - altele: sarcoidoză, policitemia vera

Tablou clinic

- **debut** insidios, cu o progresivitate mai mult sau mai puţin rapidă, preponderent simetric, distal, iniţial la membrele inferioare
- **tulburările de sensibilitate** cu parestezii, dureri, senzaţie de arsură, afectarea sensibilităţii vibratorii sunt dispuse în "ciorap şi mănuşi"
- **tulburările motorii** debutează adesea cu deficit motor pentru flexia dorsală a piciorului bilateral, atrofii musculare distale cu extensie proximală, abolirea reflexului achilian
- **tulburări trofice** ale pielii, unghiilor, secreţie deficitară a transpiraţiei

Diagnostic etiologic diferenţial după criterii clinice:

- **debut acut**: sindromul Guillain-Barré, boala serică (după vaccinare), toxic (arsenic) difterie, botulism, medicamente (săruri de aur, disulfiram, nitrofurantoin), porfirie, paraneoplazie, mai rar diabet sau uremie
- **mononevrită multiplex**: diabet, colagenoze (lupus eritematos, artrita reumatoidă, *mixed connective tissue disease*, boala Sjögren), vasculite, sarcoidoza, amiloidoza, neuropatia ereditară sensibilă la presiune, infecţii (neuroboreliozâ, HIV, citomegalovirus, herpes zoster, lepră, leptospiroză)
- **pur/preponderent motorie**: sindromul Guillain-Barré, porfirie, difterie, diabet, neuropatie ereditară Charcot Marie Tooth tip I şi II, neuropatia multifocală motorie cu bloc de conducere, toxice (plumb)
- **pur/preponderent senzitiv**: diabet, carenţa de vitamină B_{12}, sindrom de malabsorbţie, sprue, celiachie, intoxicaţia cu vitamina B_6, ciroza biliară primitivă, hepatopatii cronice, neuropatii senzitive paraneoplazice, neuropatii ereditare senzitive şi autonome, adrenoleucodistrofie / adrenomieloneuropatie, lepră, amiloidoză, uremie, neuroboreliozâ, toxic (thaliu, cisplatin, taxol, metronidazol, fenitoin, penicilină)
- **componentă autonomă:** diabet, porfirie, sindromul Guillain-Barré, amiloidoză, alcool, botulism, neuropatii ereditare senzitive şi autonome
- **dureri** (*burning feet*): diabet, alcool, carenţa de vitamina B_1 şi acid pantotenic, neuropatie senzitivă paraneoplazică, neuroboreliozâ, neuropatie ereditară senzitivă şi autonomă, boala Fabry, vasculite, sindromul Guillain-Barré, hipotireoză, uremie, infecţie HIV, infecţie cu citomegalovirus, medicamente (săruri de aur, sulfonamide, antiretrovirale)

- **cu participarea nervilor cranieni**: sindromul Guillain-Barré (în primul rând facial), sindromul Miller-Fisher (oftalmoplegie), neuroboreliozã (facial), sarcoidozã (facial), diabet (nervii III, VI, VII), difterie (III, V, IX), botulism (III), viral (mononucleozã, rujeolã, oreion), paraneoplazic, porfirie, vasculite

Diagnostic etiologic diferențial după criterii electro-fiziologice

- **neuropatia demielinizantă** determină o scădere netă a vitezei de conducere a nervilor, eventual bloc de conducere, eventual unde F absente
  - ➢ neuropatii inflamatorii: sindromul Guillain-Barré, poliradiculoneuropatii demielinizante cronic – inflamatorii, neuropatia motorie cu bloc de conducere, neuropatia din paraproteinemii și infecția HIV
  - ➢ neuropatii ereditare: neuropatia ereditară senzitivo-motorie de tip I (Charcot Marie Tooth tip I), tip III (Dejerine-Sottas), tip IV (Refsum), leucodistrofia metacromatică, boala Krabbe
  - ➢ neuropatii metabolice: diabet, uremie
  - ➢ neuropatii toxico-medicamentoase: perhexilinmaleat, amiodaron
  - ➢ altele: difterie, neuropatii paraneoplazice
- **neuropatia axonală** determină activitate patologică netă la înregistrarea EMG ; amplitudine diminuată clar a potențialului evocat motor la o viteză de conducere nervoasă oricum încetinită
- **neuropatiile mixte** (axonale și demielinizante) sunt cele mai frecvente (diabetice și alcoolice)

Diagnostic

- **electrofiziologic**
  - ➢ neurografie senzitivă a unui nerv de la braț și de la picior (N. ulnaris, N. suralis)
  - ➢ neurografie motorie, inclusiv undele F ale unui nerv de la mână și de la picior (N. ulnaris, N. peroneus)
  - ➢ electromiografie din N. tibialis anterior și/sau N. extensor digitorum brevis; în caz că este patologic, se va face în mod suplimentar EMG din mușchii mici ai mâinii (M. abductor digiti minimi) și/sau M. extensor digitorum comunis
- **suplimentar :**
  - ➢ neurografie motorie cu stimulare radiculară și în punctul Erb în cazurile cu bloc de conducere
  - ➢ potențiale evocate somestezice și motorii pentru depistarea unei leziuni proximale periferice și/sau suplimentare centrale, indicate când neurografiile periferice nu sunt concludente
  - ➢ testare neurovegetativă
- **investigații de laborator obligatorii**
  - ➢ glicemia à jeun, VSH, hemoleucograma, probe hepatice și renale, electroliți, electroforeza, parametrii metabolismului tiroidian, dozarea vitaminei B_{12} și a acidului folic
- **investigații de laborator suplimentare:**
  - ➢ boli metabolice endocrine: diabet (profil glicemic zilnic, eventual testul hiperglicemiei provocate, glicozuria), etilism/hepatopatie cronică (probe hepatice, eventual serologia pentru hepatită), uremie (probe de clearance), hipotiroidia (TSH, T3, T4), mieloza funiculară (dozare de vitamină B_{12}, acid folic, testul Schilling), tulburările metabolismului lipidic (electroforeza lipidelor), porfirie (uroporfirine și coproporfirine, porfobilinogen, acid deltaaminolevulinic)
  - ➢ colagenoze/vasculite: VSH, electroforeza proteinelor și imunelectroforeza, anticorpii antinucleari, p-ANCA, c-ANCA, factorul reumatoid, complementul seric (C_3, C_4, CH50), sarcoidoza (radiografia toracică, scintigrafia cu galiu)
  - ➢ paraneoplazic: VSH, radiografia toracică, puncție medulară, căutarea tumorii primare (plămân, stomac, intestin, micul bazin), PET pentru întreg corpul
  - ➢ paraproteinemii: VSH, electroforeza și imunelectroforeza, radiografia scheletului (craniu și coloana vertebrală), proteina Bence-Jones, anticorpi anti-MBG
  - ➢ intoxicații: depistarea de noxe în urina din 24 de ore (arsenic, plumb, mercur, thaliu)
  - ➢ poliradiculonevrită idiopatică: examenul LCR, cercetarea scaunului pentru Campylobacter, anticorpi GM1

- infecţii: serologie pentru Borellia, teste virusologice (HIV, virus Epstein-Barr, citomegalovirus, herpes zoster, herpes simplex)
- boli metabolice rare: boala Refsum (acidul fitanic), boala Fabry (trihexozilhexamidază), leucodistrofie metacromatică (arilsulfataza A), adrenoleucodistrofie (acizi graşi nesaturaţi cu lanţuri lungi), abetalipoproteinemie (vitamina E)
- neuropatie motorie multifocală (anticorpi GM1)
- altele: amiloidoză primară (biopsie a mucoasei rectale)

- **cercetarea de genetică moleculară** – pentru clarificarea polineuropatiilor ereditare
- **biopsia de nerv/muşchi**
  - este indicată în neuropatia neclarificată din punct de vedere neurologic, mai ales atunci când se bănuieşte un proces inflamator/vasculitic sau o neuropatie ereditară (când nu există destule dovezi anamnestice)
  - locul de biopsie: în general N. suralis; dacă acesta nu este disponibil, un nerv superficial din zona braţului. Pentru biopsie musculară se va alege un muşchi cu afectare moderată
  - efecte secundare: până la 30% dintre pacienţi acuză după biopsie dureri sau senzaţii neplăcute în dermatomul corespunzător

Tratament simptomatic:

- **nevralgii:** carbamazepina (Tegretol) treptat 200-1200 mg/zi; fenitoin (Zentropil) 1× 100 mg/zi; gabapentin (Neurontin) până la 2400 mg/zi
- **cauzalgia**: sărurile acidului α-lipoic (Thioctacid) în primul rând în polineuropatia diabetică 600 mg/zi i.v. în perfuzie (cu durată peste 30 minute) timp de 2 săptămâni, apoi tratament oral cu 600 mg dimineaţa cu 30 de minute înainte de micul dejun. Se poate încerca haloperidol (Haldol) 3 × 0,5-1 mg/zi sau levomepromazin (Neurocil) 3 × 10-25 mg/zi sau doze reduse de benzodiazepine
- **crampele musculare**: sulfat de chinină + theophilin-etilendiamin (Limptar) 1-2 tablete seara înainte de culcare sau baclofen (Lioresal) 5-30 mg/zi sau eventual doze reduse de benzodiazepine
- **toate celelalte tipuri de dureri şi dureri rezistente la terapie**: clomipramin (Anafranil) 25-75 (-150) mg/zi sau amitriptilină (Saroten Retard) 25-75 mg/zi

2.19.2. Polineuropatii ereditare

Generalităţi: clasificarea neuropatiilor ereditare senzitivo-motorii este dificilă. Defectul genetic nu este cunoscut la toate sindroamele clinice. Clasificarea de mai jos se orientează după criterii clinice subliniind defectele genetice cunoscute până în prezent

2.19.2.1. *Neuropatia ereditară senzitivo-motorie Tip I după Dyck (NESM I, Charcot-Marie-Tooth)*

Definiţie: NESM tipul I este cea mai des întâlnită neuropatie ereditară, fiind posibile forme de trecere între tipul I şi II. Este o formă hipertrofică de NESM şi reprezintă tipul demielinizant al bolii Charcot-Marie-Tooth

Genetică

Subforme genetice	Transmitere	Locus	Mutaţia	Gena
NESM 1A	AD	17q11.2-12	duplicare/PM	PMP22
NESM 1B	AD	1q22-23	PM	P0
NESM 1C	AD	necunoscut		
NESM (CMT 4A)	AR	8q	necunoscută	necunoscută
NESM (CMT 4B)	AR	11q23	necunoscută	necunoscută
NESM X	XD/XR	Xq13.1	PM	Connexin 32
NESM X2	XR	Xp22.2	necunoscută	necunoscută
NESM X3	XR	Xq26	necunoscută	necunoscută

AD – autosomal-dominant; AR – autosomal-recesiv; X – cromozomul X; PM – mutaţie punctiformă.

Anatomie patologică: nervul periferic suferă o hipertrofie a perinervului, realizând aspectul de formaţiuni "în coajă de ceapă", cu fenomene de de- şi remielinizare şi degenerare axonală secundară.
Tablou clinic

- **debutul bolii**: între al cincilea şi al douăzecilea an de viaţă
- **tulburări motorii**: atrofii distale, mai ales la membrele inferioare, cu aspect de "picior de cocoş" şi mers stepat
- **tulburările senzitive** sunt puţin exprimate
- **tulburări autonome**: gambe şi picioare reci, livedo reticularis, modificări trofice (căderea părului, artropatii, rar fracturi sau ulceraţii), anomalii pupilare, tulburări de ritm cardiac
- **deformări ale picioarelor** – picior scobit
- **simptome suplimentare**: tremor esenţial (sindrom Roussy-Lévy), areflexie osteotendinoasă, îngroşări ale nervilor periferici

Diagnostic suplimentar

- **neurografie** – o scădere a vitezelor de conducere motorie, la nervul median sub 38 m/s, la membrele inferioare sub 30 m/s, de obicei fără bloc de conducere
- **EMG** – activitate spontană redusă cu potenţiale de reinervare prezente
- **potenţiale evocate:**
  - potenţiale evocate auditive: creşterea intervalului I-II
  - potenţiale evocate vizuale: eventual P100 întârziat

Forme speciale

- **sindromul Roussy-Lévy**: neuropatie autosomal-dominantă corespunzătoare neuropatiei ereditare senzitivo-motorii tip I sau (mai rar) tip II cu caracteristici clinice suplimentare: tremor esenţial, semne piramidale, tulburări sfincteriene, anomalii scheletice, evoluţie foarte lentă
- **neuropatia ereditară senzitivo-motorie tip VI**, după Dyck, asociază atrofia optică
- **neuropatia ereditară senzitivo-motorie tip VII**, după Dyck, asociază retinita pigmentară

2.19.2.2. *Neuropatia ereditară senzitivo-motorie tip II după Dyck (NESM II)*
Definiţie: reprezintă forma neuronală de NESM, tipul axonal al bolii Charcot-Marie-Tooth.
Genetică

Subforme genetice	Transmitere	Locus	Mutaţia	Gena
NESM 2A	AD	1q35-p36	necunoscută	necunoscută
NESM 2B	AD	necunoscut		
NESM 2C	AR	necunoscut		
NESM 2D	AR	7p14	necunoscută	necunoscută

AD – autosomal-dominant; AR – autosomal-recesiv.
Anatomie patologică: Degenerare axonală accentuată distal cu demielinizare segmentară secundară redusă.
Tablou clinic: este similar cu al NESM I, debutul bolii fiind între 20-40 ani; nu se palpează hipertrofii nervoase
Diagnostic suplimentar

- **neurografia** evidenţiază o scădere discretă a vitezelor de conducere motorii
- **EMG** depistează activitate spontană patologică şi potenţiale de reinervare

2.19.2.3. *Neuropatia ereditară senzitivo-motorie tip III după Dyck (NESM III, Déjerine-Sottas, hipomielinizarea congenitală)*

Definiție: neuropatie hipertrofică cu debut timpuriu, forma cea mai gravă a NESM.

Genetică

Subforme genetice	Transmitere	Locus	Mutația	Gena
NESM 3	AD	1q22-23	PM	P0
NESM 3	AD	17q11.2-12	PM/duplicare homozigotă	PMP22
NESM 3	AR	necunoscut		

AD – autosomal-dominant; AR – autosomal-recesiv; PM – mutație punctiformă.

Anatomie patologică: hipomielinizarea coexistă cu de- și remielinizarea, este prezent aspectul de "coji de ceapă".

Tablou clinic

- boala debutează la vârsta de 1-10 ani
- dezvoltarea somatică este întârziată. Tulburările motorii sunt predominant distal, cu picior scobit și mână simiană
- afectarea sensibilității este prezentă, cu parestezii precoce
- facultativ se constată cifoscolioză, pupile areactive și nistagmus, oligofrenie
- la palpare se constată îngroșarea nervilor periferici

Diagnostic suplimentar

- **neurografia** evidențiază anomalii mai severe decât la NESM I (sub 10 m/s)
- **examenul LCR** poate arăta o albuminorahie până la 2000 mg/l
- **evoluția** este rapidă, cu pierderea precoce a capacității de a merge, deseori dependență de scaunul cu rotile în al doilea sau al treilea an de viață

2.19.2.4. *Neuropatia ereditară senzitivo-motorie tip IV după Dyck (NESM IV, boala Refsum)*

Sinonim: Heredopathia atactica polyneuritiformis

Genetică: transmitere autosomal-recesivă, cu debut în timpul copilăriei până în al douăzecilea an de viață.

Patologie: modificări hipertrofice variabile ale nervilor periferici, demielinizare segmentară, aspect de "coajă de ceapă", leziuni lizozomale în celulele Schwann.

Tablou clinic: scăderea acuității vizuale prin retinită pigmentară, polineuropatie (rareori inițial, de cele mai multe ori în evoluția bolii), ataxie cerebeloasă, hipoacuzie, ichtioză, anosmie, cardiomiopatie, tulburări ale scheletului.

Diagnostic suplimentar

- dozarea acidului fitanic seric (normal sub 0,3 mg/100 ml)
- viteze de conducere motorii net scăzute

Diagnosticul diferențial: se face cu ataxiile, retinita pigmentară și polineuropatiile cu acid fitanic normal și fără caracter ereditar.

2.19.2.5. *Neuropatia ereditară senzitivo-motorie tip V după Dyck (NESM V)*

Genetică: transmitere autosomal-dominantă cu debutul bolii în a doua decadă de viață sau mai târziu.

Patologie: pierdere de fibre mielinizate.

Tablou clinic: paraparezã spastică lent progresivă însoțită de pareze periferice și atrofii.

Diagnostic suplimentar

- neurografia este normală sau arată o ușoară scădere a vitezelor de conducere motorie
- EMG evidențiază activitate spontană patologică și potențiale de reinervare
- biopsia de nerv este utilă

Diagnostic diferențial: se face cu paraparezele spastice

2.19.2.6. *Neuropatia ereditară sensibilă la presiune (neuropatia tomaculară)*

Genetică: transmitere autosomal-dominantă; la 85% din pacienţi se depistează o deleţie pe cromozomul 17 (17p11.2-12)

Patologie: demielinizare segmentară, îngroşare internodală în formă de cârnat (tomaculus).

Tablou clinic: primele manifestări apar în decadele 2-3 de viaţă, cu paralizii recurente de nervi periferici după compresiuni (N. peroneus, N. radialis, N. ulnaris, N. median, plexul brahial etc.), eventual tulburări trofice ale picioarelor

Diagnostic suplimentar

- neurografia evidenţiază scăderea moderată a vitezei de conducere motorie a nervilor (chiar şi la nervii neafectaţi clinic)
- EMG arată puţine semne de activitate spontană patologică (eventual semne de reinervare)

2.19.2.7. *Neuropatii ereditare senzitive şi autonome*

Generalităţi: sunt boli rare, determinate genetic, la care pe primul plan se situează semnele senzitive şi autonome, prin afectarea preferenţială a fibrelor subţiri

Privire generală:

Tip	Transmitere	Locus	Debut	Tablou clinic
I Neuropatia acrodistrofică	AD, AR, XR	9q22.1-q22.3	decada 2-4	temperatură diminuată şi durere anhidroză ulceraţii pareze
II Neuropatia senzitivă brahială infantilă	AR	necunoscut	prima copilărie	anestezie globală lipsa durerilor ulceraţii
III Disautonomia familială (sindromul Riley-Day)	AR	9q31-33	prima copilărie	analgezie hipotensiune ortostatică disfagie ulceraţii corneene cifoscolioză
IV Sindromul Swanson	AR	Tirozinkinaza A. Receptorul pentru factorul nervos de creştere	prima copilărie	analgezie anhidroză retard psihic

2.19.2.8. *Abetalipoproteinemia (sindromul Bassen-Kornzweig)*

Genetică:transmitere autosomal-recesivă, mai frecvent la bărbaţi

Fiziopatologie: resorbţie insuficientă de vitamină E (α – tocoferol), cu nivel plasmatic foarte scăzut de α – tocoferol

Tablou clinic: începând de la naştere steatoree şi deficienţe de dezvoltare, în a doua decadă polineuropatie progresivă şi ataxie spinocerebeloasă (diagnostic diferenţial cu boala Friedreich)

Tratament: doze foarte mari de vitamina E – 100 mg/Kgc/zi p.o.

2.19.3. Polineuropatii

2.19.3.1. *Polineuropatia din diabetul zaharat*

Patogeneza : nu este clarificată, probabil multifactorială

- **ipoteza vasculară,** cu afectarea ischemică a nervilor este sprijinită de depistarea bioptică a proliferărilor endoteliale şi de modificările capilare ale vasa nervorum
- **ipoteza metabolică** este sprijinită de îmbunătăţirea simptomatologiei sau sistarea progredienţei după corectarea deviaţiei metabolice
- **ipoteza imunologică** este susţinută de depistarea infiltratelor inflamatorii în gangli autonomi

Forme clinice

- **forme simetrice**
  - ➢ Polineuropatia distală simetrică sau senzitivo-motorie: adesea pe primul plan sunt durerile (afectarea fibrelor subţiri)

- polineuropatia autonomă: tulburări trofice, anhidroză, impotenţă, gastropareză, tulburări de reglare a circulaţiei
- neuropatia proximală predominant motorie (amiotrofie diabetică) cu progredienţă lentă, adeseori revenire spontană

- **forme asimetrice**
  - neuropatia diabetică asimetrică proximală (tip multiplex), cu debut acut sau subacut, adesea însoţită de dureri, mai ales la membrele inferioare (nevrită femurală), rar ca pareză de plex brahial sau radiculopatie toraco-abdominală, cu evoluţie favorabilă în decurs de câteva luni
- **mononeuropatie craniană:** cel mai frecvent pareză oculo-motorie, adesea dureroasă, fără anomalii pupilare; mai rar sunt afectaţi nervii abducens şi nervul facial

Diagnostic suplimentar

- **laborator**: profil glicemic zilnic, fructozamină, hemoglobina A1c
- **EMG/viteze de conducere**: la forma distal-simetrică se constată o scădere a vitezelor de conducere motorie corespunzătoare unei neuropatii preponderent demielinizante; la formele asimetrice semnele de afectare axonală sunt evidente

Terapie

- este esenţial un bun control al diabetului
- pentru dureri, în special cele cu caracter de arsură, acid α-lipoic (Thioctacid) 600 mg/zi i.v., eventual carbamazepin

Prognostic: formele simetrice pot fi ameliorate printr-o bună reglare a glicemiei; formele asimetrice şi mononeuropatia craniană evoluează favorabil de cele mai multe ori spontan

2.19.3.2. *Polineuropatia etilică*

Generalităţi: alături de diabetul zaharat este cea mai frecventă cauză de polineuropatie, însoţită nu rareori de alte afectări datorate alcoolului: hepatopatie, atrofie cerebrală, encefalopatie Wernicke sau demenţă. Gravitatea polineuropatiei este corelată cu cantitatea de alcool consumată.

Patologie: degenerescenţă axonală cu demielinizare secundară.

Patogeneză

- influenţa directă toxică a alcoolului determină afectarea preponderent axonală
- malnutriţia determină leziuni preponderente de demielinizare

Tablou clinic

- debutul bolii este insidios, cu instalarea simptomelor pe parcursul câtorva săptămâni sau luni; ocazional debutul poate fi acut în decurs de câteva zile
- neuropatia este simetrică, distală şi afectează preponderent membrele inferioare, cu tulburări simpatico-motorii, cu senzaţie de arsură (*burning feet*), durere la compresiunea maselor musculare, crampe musculare, ataxia mersului, mononeuropatii (pareze de presiune); mai rar apar deficienţe autonome

Diagnostic suplimentar: transaminaze crescute, macrocitoză

Tratament: interzicerea consumului de alcool, vitamine de grup B

2.19.3.3.*Polineuropatii induse medicamentos*

Substanţe declanşatoare (selecţie): amiodarona, amitriptilina, antiretrovirale, cloramfenicol, cloriodhidroxichinidina, clorochin, cisplatin, dapson, disulfiram, gentamicina, indometacin, isoniazid, litiu, metronidazol, nitrofurantoin, penicilina, perhexilinmaleat, fenitoin, piridoxin, taxol, vinblastina, vincristina.

Tablou clinic: polineuropatia este distală, simetrică, predominant senzitivă, poate fi foarte dureroasă, ca în cazul utilizării substanţelor antiretrovirale; în acest caz este greu de făcut diferenţierea faţă de polineuropatiile HIV-induse

Diagnostic suplimentar: **EMG**/vitezele de conducere nervoasă evidenţiază o afectare de tip axonal, exceptând polineuropatia după amiodaronă şi perhexilinmaleat unde este posibilă o afectare preponderent demielinizantă

Prognostic: gravitatea polineuropatiei depinde de doză. Dacă se întrerupe medicaţia la apariţia primelor simptome sunt şanse de vindecare

2.19.3.4. *Neuropatia din bolile grave*

Epidemiologie: apare la până la 70% dintre pacienţii cu sepsis sau distrugere multi-organ, care sunt supuşi unei respiraţii artificiale pe o perioadă mai lungă de două săptămâni

Fiziopatologie: mecanisme discutate: autotoxicitatea, disfuncţia membranei musculare, administrare îndelungată de pancuronium, steroizi, supradozare de hidraţi de carbon

Tablou clinic: pareze simetrice, debutând la membrele inferioare, cu eventuală accentuare proximală. În cazurile foarte severe sunt incluse membrele superioare şi musculatura facială

Diagnostic suplimentar: **EMG**: activitate spontană sub formă de potenţiale de fibrilaţie, unde pozitive ascuţite, descărcări repetitive complexe, potenţiale tipice pentru miopatii

Diagnostic diferenţial: mielopatia anoxică

Terapie: nu este cunoscută nici o terapie specifică

Prognostic: tendinţă de ameliorare, dacă boala de bază are evoluţie favorabilă.

2.19.3.5. *Polineuropatia din bolile hepatice*

Epidemiologie prevalenţa din hepatită este de 16%, în ciroza hepatică de 60-70%, independent de existenţa componentei etilice.

Patologie: degenerare primară axonală cu probabilă demielinizare secundară.

Tablou clinic: predomină neuropatia autonomă (45%) cu participarea nervului vag.

Diagnostic suplimentar: investigaţii funcţionale neurovegetative.

Prognostic

- **cu participarea nervului vag**: mortalitatea 30% în 4 ani
- **fără participarea nervului vag**: mortalitate 6% în 4 ani

2.19.3.6. *Polineuropatia din uremie*

Epidemiologie prevalenţă 15-30(-50)% la pacienţii cu dializă.

Patologie: afectare primară a axonului cu demielinizare secundară. Patogeneza nu este cunoscută cu certitudine; posibil ischemică.

Tablou clinic: debut în general subacut, rareori acut cu tulburări de sensibilitate, crampe nocturne ale gambelor, eventual sindromul *restless legs* (al picioarelor neliniştite).

Tratament ameliorare după transplant renal sau prin hemodializă.

2.19.3.7. *Polineuropatia din amiloidoză*

Epidemiologie: se întâlneşte la pacienţii cu amiloidoză primară şi la formele familiale (sunt cunoscute mai multe defecte genetice).

Patologie: leziunile pot apărea prin infiltrarea amiloidului în nerv sau prin compresiunea nervului median în canalul carpian; depozitele de amiloid sunt prezente în trunchiurile nervoase periferice, în rădăcinile dorsale, în ganglionii simpatici, perivasal, precum şi în viscere, în primul rând în intestin şi inimă.

Tablou clinic

- simetric, preponderent senzitiv şi accentuat distal, dureros, cu participare autonomă la 75%. Tablou clinic variabil, cu debut la membrele inferioare la tipul I (Andrade) şi III (Iowa); debut la membrele superioare la tipul II (Indiana)
- **variante** : au fost descrise neuropatii autonome izolate cu tulburări digestive, atonie vezicală şi hipotensiune ortostatică sau neuropatii craniene

Diagnostic de certitudine: biopsia (nerv, rect, rinichi).

Tratament: nu este cunoscută nici o terapie cauzală, eventual colchicină şi după caz transplant hepatic sau hemodializă.

2.19.3.8. *Polineuropatia din Borelioză*

Epidemiologie: deseori neuropatie craniană şi poliradiculită dureroasă; rareori neuropatie periferică (la mai puţin de 1% dintre pacienţi).

Patologie: degenerare axonală, cu unele raportări privind demielinizarea primară.

Tablou clinic: modificări în segmentul afectat de muşcătură, mononevritis multiplex adesea cu participarea nervilor cranieni (preponderent N. facial), posibilă neuropatie pur motorie.

Diagnostic suplimentar şi *terapie* – vezi capitolul "Borrelioza" (p. 98)

2.19.3.9. *Polineuropatia din porfirie*

Tipuri, factori declanşatori, diagnostic etc., vezi capitolul "Porfiria" (p. 215)

Tablou clinic

- dureri ale spatelui şi proximal la membre
- parestezii simetrice distale, tulburări ale sensibilităţii (50%)
- pareze proximale asimetrice, afectări ale nervilor craniei (50%)
- tulburări autonome: febră, leucocitoză, tahicardie

2.19.4. Poliradiculonevrite infecţioase

Generalităţi: poliradiculonevritele infecţioase sunt împărţite în forme acute (atingerea maximului bolii în mai puţin de 8 săptămâni) şi cronice (peste 8 săptămâni). La poliradiculonevritele acute nu s-a impus până în prezent o delimitare strictă între forme demielinizante sau axonale. Formele axonale primare, mult mai rare, sunt încă prezentate alături de sindromul Guillain-Barré.

2.19.4.1. *Sindromul Guillain-Barré*

Etiologie/Patogeneză: sunt încă neclare.

Ipoteză: reacţie a anticorpilor împotriva mielinei; un rol important revine limfocitelor T, factorului de necroză tumoral α-TNF şi anticorpilor GM1.

Factori favorizanţi: existenţa unui episod febril cu 2-3 săptămâni înainte, însoţit de semne respiratorii sau digestive (Campylobacter, diaree), infecţie cu citomegalovirus, operaţii, traumatism, graviditate.

Tablou clinic

- **iniţial**: parestezii şi/sau dureri (90% dintre cazuri), cu debut la membrele inferioare, ulterior şi la membrele superioare
- **deficit motor:** paralizii flasce, de cele mai multe ori cu caracter ascendent pe parcursul câtorva zile (eventual ore), tulburări respiratorii prin afectarea muşchiului diafragm
- **pareze de nervi cranieni**: aproximativ 50% din cazuri prezintă pareză facială, adesea bilaterală
- **tulburări senzitive:** în general discrete
- **tulburări vegetative** (cea mai frecventă cauză a morţii): tahi/bradiaritmie, variaţii extreme ale tensiunii arteriale, anomalii ale secreţiei de ADH
- **examen neurologic**: abolirea reflexelor osteotendinoase

Diagnostic suplimentar

- **LCR** – creşterea albuminei până la 10000 mg/l, celularitate normală sau până la 50/µl (disociere albumino-citologică)
- **neurografic**: latenţa undei F crescută, latenţe motorii distale crescute, scăderea vitezei de conducere motorie (15-30 m/s), adesea blocuri de conducere
  - ➢ atenţie: în faza timpurie neurografiile pot fi încă normale
- **EMG**: activitate spontană patologică la 2-3 săptămâni de la debutul bolii ca o expresie a afectării axonale secundare
- **electrodiagnosticul nervului facial**: în lipsa semnelor clinice, se găsesc modificări electrice la explorarea nervului facial mai devreme decât la explorarea extremităţilor
- **EKG**: tulburări de ritm, bloc atrio-ventricular
- **studiu neuro-vegetativ**: semne de insuficienţă a sistemului autonom
- **serologie** : determinare de anticorpi GM1, serologie pentru Campylobacter

Diagnostic diferenţial

- patologie medulară (mielite, procese expansive medulare)
- botulismul (progredienţă pe parcursul câtorva ore, necesitând respiraţie asistată precoce)
- miopatii acute
- miastenia gravis
- tulburări electrolitice
- **alte cauze ale unei neuropatii/radiculopatii preponderent motorii**: mononucleoza, HIV, citomegalovirus, herpes zoster, herpes simplex, hepatită B, difterie, Mycoplàsma pneumoniae, poliomielită, porfirie, intoxicaţii (triortocresilfosfat, thaliu, plumb), paraneoplazie, vaccinări (tifos, paratifos, variolă, rabie), seroterapie, colagenoză, vasculite
- **semne care îndepărtează ipoteza unui sindrom Guillain-Barré**
  - ➢ febră la debutul bolii
  - ➢ asimetria deficitului motor
  - ➢ tulburări sfincteriene
  - ➢ tulburări clare de sensibilitate (eventual cu nivel de sensibilitate)
  - ➢ număr crescut de celule în LCR (peste 50/µl)

Tratament

- **imunoglobuline**
  - ➢ indicaţie: tablou clinic grav, progresiv, distanţa de mers sub 5 m, durata bolii sub 14 zile
  - ➢ efectul este comparabil sau mai bun decât plasmafereza, în special în afectarea axonală şi în asociaţie cu infecţia (Campylobacter jejuni); doza este de 0,4 g/Kg pentru 5 zile
  - ➢ contraindicaţii: deficienţă de IgA (reacţii anafilactice)
- **plasmafereza** – în caz de contraindicaţie sau ineficienţă a tratamentului cu imunoglobulină
- **tratament simptomatic**
  - ➢ profilaxia trombozelor (p. 392)
  - ➢ respiraţie asistată în insuficienţa respiratorie progresivă (scăderea capacităţii vitale la 25% din valoarea normală); la bărbaţi capacitatea vitală = 25 ml × talia (cm), la femei = 20 ml × talia (cm)
  - ➢ simptome vegetative: hipertensiunea arterială – clonidina, nifedipin, tahicardie – propranolol
  - ➢ dureri: antiinflamatorii, carbamazepin

Evoluţie: atingerea maximului de gravitate se realizează pe parcursul a 4-6 săptămâni, refacerea deficitelor motorii are loc în ordinea inversă la 2-4 săptămâni după o fază de platou. Sunt posibile sechele grave şi recidive în 2-5% din cazuri

Prognostic

- factori care orientează către o evoluţie nefavorabilă
- . **EMG** – iniţial amplitudini joase ale potenţialelor de acţiune musculară, iar după 2-3 săptămâni semne evidente de afectare axonală
- antecedente de infecţie cu Campylobacter
- titru crescut de anticorpi GM1

Variante

- **sindromul Miller-Fisher** (vezi mai jos)
- . **sindromul Eisberg** (vezi mai jos)
- **polinevrita craniană:** afectare multiplă de nervi cranieni (diagnostic diferenţial cu borelioza)
- **pandisautonomia acută:** hipotensiune ortostatică, tulburări sfincteriene, anomalii ale secreţiei de salivă şi a transpiraţiei. Tratament: imunoglobuline

2.19.4.2. *Sindromul Miller-Fisher*

Tablou clinic

- infecţie febrilă care precedă instalarea tabloului neurologic, oftalmoplegie cu eventuală afectare pupilară, ataxie, areflexie
- există o relaţie de reversibilitate între sindromul Miller-Fisher şi sindromul Guillain-Barré

Diagnostic suplimentar

- **LCR** – albuminorahie crescută
- **imunologic** – depistarea anticorpilor anti-GQ1b
- **EMG/** viteze de conducere motorii: semne de neuropatie preponderent axonală

Prognostic: în general evoluţie benignă.

2.19.4.3. *Sindromul Eisberg*

Generalităţi: radiculomielită a cozii de cal.

Etiologie neomogenă: variantă a sindromului Guillain-Barré, forme simptomatice de borrelioză, infecţie cu herpes simplex tip 2 (herpes genital), citomegalovirus.

Tablou clinic: tulburări sfincteriene şi ale sensibilităţii specifice sindromului de coadă de cal

Diagnostic suplimentar

- **LCR**: pleiocitoză; se impune studiul citologic şi al markerului celular pentru a exclude o meningită neoplazică
- **examenul imagistic** este util pentru a exclude un proces înlocuitor de spaţiu

Evoluţie: în general subacută, complet reversibilă (ca şi sindromul Guillain-Barré); s-au raportat şi cazuri cu evoluţie cronică pe parcursul a luni/ani.

2.19.4.4. *Polinevrita cronică inflamatorie demielinizantă (PCID)*

Forme: **PCID idiopatică**

PCID cu gamapatie monoclonală cu semnificaţie nedeterminată (PCID-GMSN)

Patologie: demielinizare şi remielinizare variabile de la fibră la fibră, eventual infiltraţii mononucleare şi/sau aspect de "coajă de ceapă".

Patogeneză: reacţie încrucişată a imunoglobulinelor monoclonale cu glicoproteinele şi glicopeptidele nervilor periferici.

Tablou clinic: într-un interval de cel puțin 8 săptămâni se instalează deficit motor și tulburări de sensibilitate ale membrelor, rar pur senzitiv (mai ales la PCID) sau pur motor (mai ales la PCID-GMSN), îngroșarea nervilor periferici, rar afectare a nervilor cranieni

Diagnostic suplimentar

- **EMG/ viteze de conducere motorii**: scăderea vitezelor de conducere, bloc de conducere, latențe distale prelungite, unde F întârziate sau lipsă
- **LCR** : creșterea albuminorahiei (în 90% din cazuri), index IgG crescut (10%), pleiocitoză (10%)
- **imunoelectroforeză** pentru depistarea unei gamapatii monoclonale, anticorpi anti-MAG

Diagnostic diferențial: NESM 1, neuropatia diabetică, vasculite, colagenoze, amiloidoză, leucodistrofii, lues, infecția HIV, asocierea PCID – scleroză multiplă

Tratament

- **PCID**
  - ➢ cortizon 1-1,5 mg/Kgc/zi până la ameliorarea clinică, apoi reducerea dozei cu 5 mg la fiecare 2 săptămâni
  - ➢ plasmaferează sau imunoglobuline 0,4 g/Kgc/zi pentru 5 zile în cazul lipsei de răspuns la tratament cortizonic
- **PCID – GMSN**
  - ➢ imunoglobuline i.v.
  - ➢ în cazul prezenței anticorpilor anti-MAG se recomandă combinarea plasmaferezei cu ciclofosfamid
- **o formă specială** este polineuropatia cu mielom osteosclerotic, adesea suprapunere cu sindromul POEMS (polineuropatie, organomegalie, endocrinopatie, proteină M, modificări cutanate – *skin changes*): radioterapia leziunii solitare, chimioterapie în cazul leziunilor multiple

Evoluție: 1/3 din cazuri au evoluție lent progresivă (mai ales la PCID – GMSN), 1/3 remitentă, 1/3 progresivă în trepte (mai ales la PCID). PCID – GMSN poate fi debutul unui sindrom limfoproliferativ

2.19.4.5. *Neuropatia motorie multifocală cu bloc de conducere*

Generalități: se consideră că aparține neuropatiilor infecțioase și ar fi o variantă de PCID cu afectarea exclusivă a fibrelor motorii

Tablou clinic: pe parcursul unei perioade de luni-ani apar pareze asimetrice progresive, cu abolirea reflexelor osteo-tendinoase; în anumite cazuri atrofii, adesea fasciculații și crampe musculare. Participarea nervilor cranieni este posibilă; tulburările senzitive sunt ușoare

Diagnostic suplimentar

- **neurografia** depistează preponderent blocuri de conducere proximale, din această cauză stimularea electrică va fi radiculară
- **anticorpi GM1** prezenți la 30% dintre pacienți
- **LCR**: normal sau ușoară creștere a albuminei

Tratament

- **imunoglobuline**: doza inițială ca la PCID; adesea este necesară o administrare pe termen lung (de exemplu 1 g/Kgc o dată pe lună). Imunoglobulinele sunt ineficiente în cazurile cu anticorpi GM1 prezenți.
- **ciclofosfamida** : doze mari repetate la intervale scurte
- steroizii și plasmafereza nu sunt eficienți

Pronostic

- **când atrofiile sunt reduse sau absente**, imunoglobulinele au un efect benefic cu durată de zile până la câteva săptămâni
- **când atrofiile musculare sunt evidente**, prognosticul este nefavorabil

2.20. Leziunile nervilor periferici

W. Berger (versiune medicală de Aurora Creţu)

2.20.1. Leziunile nervilor periferici. Generalităţi

Clasificare [758]

- **neurapraxie**: tulburare de conducere pasageră (pînă la mai multe săptămâni) fără modificări structurale relevante ale neurofibrilelor
- **axonotmesis**: întreruperea continuităţii unuia sau a tuturor axonilor unui nerv; tecile conjunctive se menţin intacte; regenerarea este de regulă posibilă
- **neurotmesis**: întreruperea continuităţii axonilor şi tecilor conjunctive: o regenerare axonală locală este de regulă imposibilă

Semne clinice ale unei leziuni de nerv periferic

- **motorii**: pareză, atrofie neurogenă, hipotonie, areflexie
- **senzitive**: tulburarea/abolirea sensibilităţii sau simptome de iritaţie (parestezii, disestezii, alodinie)
- **vegetative**: tulburarea secreţiei sudorale, a temperaturii cutanate, a troficităţii cutanate, a ritmului de creştere a unghiilor

Gradul parezei: scala RMC (→ p. 427)

Diagnostic complementar

- **electroneurografie** (p. 372)
  - ➢ motor: scăderea amplitudinii potenţialelor de sumare motorii, scăderea vitezei de conducere
  - ➢ senzitiv: scăderea amplitudinii potenţialelor de acţiune senzitivă, scăderea vitezei de conducere
- **EMG** (p. 369) model de interferenţă *luminos*, activitate spontană patologică (fibrilaţii), unde ascuţite pozitive, descărcări pseudomiotonice, semne de reconstrucţie neurogene (creşteri de potenţial, polifazie multiplă)
- **imagistică** (mai ales CT) intră în discuţie în caz de compresiune, infiltraţie tumorală

Diferenţierea leziune radiculară / leziune de plex pentru nervii periferici

- **clinic**: ordonare după segmente sau modelul de deficit corespunzător nervilor periferici
- **electromiografic**: ca mai sus, în plus – deviaţie paravertebrală: semnele de denervare în acest segment pledează pentru leziune radiculară sau pericarională
- **electroneurografic**: potenţialele de acţiune senzitive obţinute în cazul unui deficit de sensibilitate pledează pentru leziune radiculară, când nu se obţin: leziune de plex sau de nerv periferic

Terapie

- **gimnastică medicală**: gimnastică de tonifiere, profilaxia contracturilor, întreţinerea mobilităţii articulare pasive
- **electrostimulare**: pentru profilaxia atrofiilor; numai în deficitul motor vindecabil, complet sau aproape complet; eficienţa este limitată
- **interpoziţii nervoase**: numai în puţine cazuri şi pe distanţe mici

2.20.2. Leziuni radiculare

2.20.2.1. *Generalităţi*

Asociere segmentară

- **motor**

Muşchi	Nerv	Segment
Centura scapulară:		
Muşchiul sternocleidomastoidian	Nervul accesor	C 1-3
Muşchiul trapez	Nervul accesor	
Diafragm	Nervul frenic	C 2-4
Muşchiul splenius	Rr. dorsal	C 3-5
Muşchiul romboid	Nervul scapular dorsal (angular + romboid)	C 3-8 C 4-6
Muşchiul supraspinos	Nervul suprascapular	C 4-6
Muşchiul subspinos	Nervul suprascapular	C 4-6
Muşchiul mic rotund	Nervul axilar (circumflex)	C 5-6
Muşchiul deltoid	Nervul axilar (circumflex)	C 5-6

Muşchiul mare rotund	Nervul subscapular	C 5-6
Muşchiul subscapular	Nervul subscapular	C 5-7
Muşchiul dinţat mare	Nervul dinţatului mare	C 5-7
Muşchiul mare pectoral	Nervul pectoral mare	C 5-T 1
Muşchiul mare dorsal	Nervul dorsalului mare	C 6-8
Membrul superior:		
Muşchiul biceps brahial	Nervul musculocutanat	C 5-6
Muşchiul lung supinator	Nervul radial	C 5-6
Muşchiul lung abductor al policelui	Nervul radial	C 5-7
Muşchiul primul radial extern	Nervul radial	C 6-8
Muşchiul al doilea radial extern	Nervul radial	C 6-8
Muşchiul palmar mare	Nervul median	C 7-8
Muşchiul flexor comun profund	Nervul median şi cubital	C 7-T 1
Muşchiul cubital posterior	Nervul radial	C 7-8
Muşchiul opozantul policelui	Nervul median	C 7-8
Muşchiul abductor scurt al policelui	Nervul median	C 7-8
Muşchiul triceps brahial	Nervul radial	C 7-8
Muşchiul lung şi scurt extensor al policelui	Nervul radial	C 7-8
Muşchiul lung flexor al policelui	Nervul median	C 8-T 1
Muşchiul cubital anterior	Nervul cubital	C 8-T 1
Muşchii interosoşi	Nervul cubital	C 8-T 1
Muşchiul abductor al degetului mic	Nervul cubital	C 8-T 1
Muşchiul abductor scurt al policelui	Nervul cubital	C 8-T 1
Trunchi:		
Musculatura abdominală	Ramuri ventrale ale nervilor spinali	
Muşchii spinali	Ramuri dorsale ale nervilor spinali	
Membrul inferior:		
Muşchiul psoas iliac	Nervul crural	L 1-3
Muşchiul cvadriceps femural	Nervul crural	L 2-4
Muşchii abductori	Nervul obturator	L 2-4
Muşchiul tibial anterior	Nervul sciatic popliteu extern	L 4-5
Muşchiul mic şi mijlociu fesier	Nervul fesier superior	L 4 – S 1
Muşchiul extensor comun al degetelor	Nervul SPE	L 5 – S 1
Muşchiul extensor propriu al halucelui	Nervul SPE	L 5 – S 1
Muşchiul scurt extensor al halucelui	Nervul SPE	L 5 – S 1
Muşchiul mare fesier	Nervul fesier inferior	L 5 – S 2
Muşchiul biceps femural	Nervul SPI	L 5 – S 2
Muşchiul semitendinos	Nervul SPI	L 5 – S 2
Muşchiul semimembranos	Nervul SPI	L 5 – S 2
Muşchiul triceps sural	Nervul SPI	L 5 – S 2
Muşchiul flexor lung comun al degetelor	Nervul SPI	S 1-2
Muşchiul abductor al halucelui	Nervul SPI	S 1-2

1 N. trigeminus
2 N. auricularis magnus
3 N. transversus colli
4 Nn. supraclaviculares
5 Rr. cutanei anteriores nn. intercostalium
6 N. cutaneus brachii lateralis superior (N. axillaris)
7 N. cutaneus brachii medialis
8 Rr. mammarii laterales nn. intercostalium
9 N. cutaneus brachii posterior (n. radialis)
10 N. cutaneus antebrachii posterior
11 N. cutaneus antebrachii medialis
12 N. cutaneus antebrachii lateralis
13 R. superficialis n. radialis
14 R. palmaris n. mediani
15 N. medianus
16 Nn. digitales palmares communes
17 R. palmaris n. ulnaris
18 N. iliohypogastricus (R. cut. lat.)
19 N. ilioinguinalis (Nn. scrotales anteriores)
20 N. iliohypogastricus (R. cutaneus anterior)
21 N. genitofemoralis (R. femoralis)
22 N. cutaneus femoris lateralis
23 N. femoralis (Rr. cutanei anteriores)
24 N. obturatorius (R. cut.)
25 N. cutaneus surae lateralis
26 N. saphenus
27 N. peroneus superficialis
28 N. suralis
29 N. peroneus profundus
30 N. tibialis (Rr. calcanei)

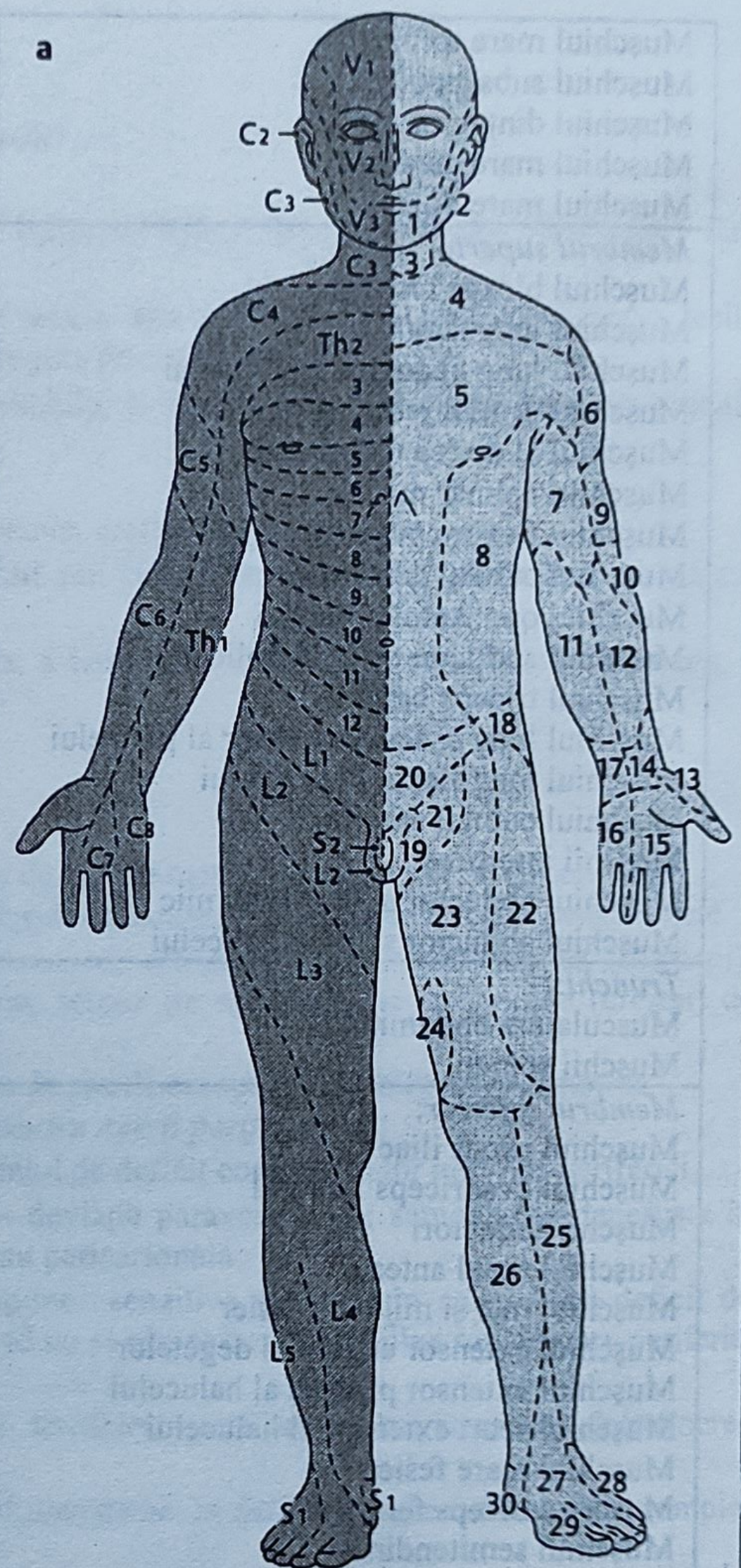

Fig. 12 a şi b. Inervaţia senzitivă radiculară şi periferică.
(după Mumenthaler, *Leziuni ale nervilor periferici*, ediţia a VI-a)

- **senzitiv**: fig. **12**

2.20.2.2. *Sindroame radiculare, membrul superior*

Segment	Deficit senzitiv	Reper muscular	Reflexe
C 4	Umăr	Scalen	
C 5	Zonă laterală a umărului	Deltoid, Muşchi supra- şi subspinos	
C 6	Faţa radială a braţului şi antebraţului, până la poţice	Muşchi coracobrahiali, biceps brahial, lungul supinator	Reflex bicipital

b

1 N. frontalis (V1)
2 N. occipitalis major
3 n. occipitalis minor
4 N. auricularis magnus
5 Rr. dorsales nn. cervicalium
6 Nn. supraclaviculares
7 N. cutaneus brachii lateralis sup. (N. axillaris)
8 Rr. dors. nn. spin., cervic., thorac., lumb.
9 Rr. cutanei laterales nn. intercostalium
10 N. cutaneus brachii posterior
11 N. cutaneus brachii medialis
12 N. cutaneus antebrachii posterior
13 N. cutaneus antebrachii medialis
14 N. cutaneus antebrachii lateralis
15 R. superficialis n. radialis
16 R. dorsalis n. ulnaris
17 N. medianus
18 N. iliohypogastricus (R. cut. lat.)
19 Nn. clunium superiores
20 Nn. clunium medii
21 Nn . clunium inferiores
22 N. cutaneus femoris lateralis
23 N. cutaneus femoris posterior
24 N. obturatorius (R. cut.)
25 N. cutaneus surae lateralis
26 N. suralis
27 N. saphenus
28 N. plantaris lateralis
29 N. plantaris medialis

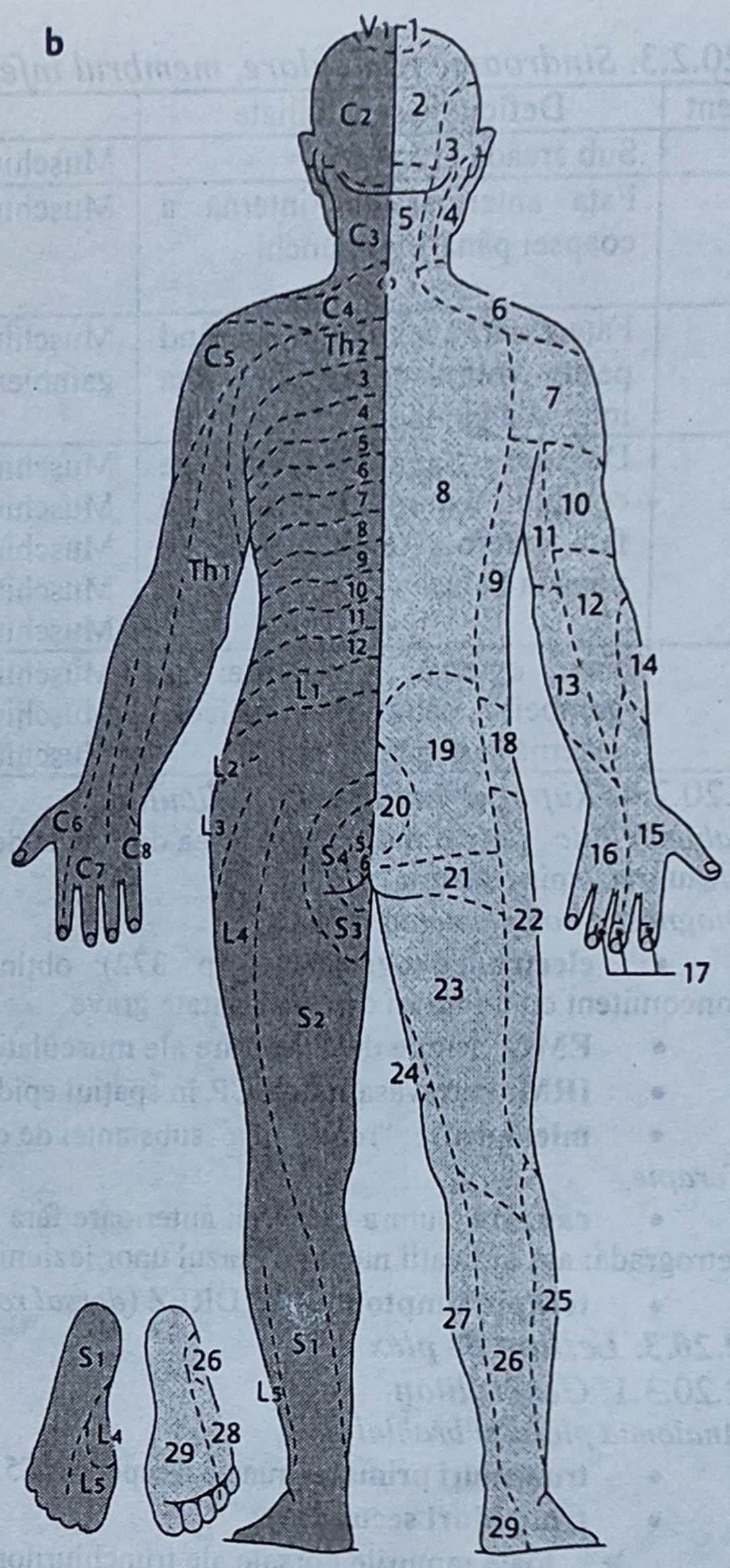

Fig. 12 b

Segment	Deficit senzitiv	Reper muscular	Reflexe
C 7	Latero/dorsal de la dermatomerul C6 la degetele 2-4	Muşchiul triceps brahial Muşchiul rotund pronator Muşchiul mare pectoral Extensorii degetelor	Reflex tricipital
C 8	Dorsal de la C7 la degetul mic	Flexorii degetelor	(R. Trömmer)
T 1	Partea internă a braţului	Muşchii mici ai mâinii Muşchii degetului mic	

2.20.2.3. *Sindroame radiculare, membrul inferior*

Segment	Deficit de sensibiliate	Reper muscular	Reflex
L 2	Sub arcada crurală	Muşchiul psoasiliac	-
L 3	Faţa anterioară şi internă a coapsei până la genunchi	Muşchiul abductor	Reflexul abductorilor (ADR) RAD
L 4	Faţa externă a coapsei, trecând peste rotulă până pe faţa internă a gambei	Muşchiul cvadriceps femural (muşchiul gambier anterior)	Reflexul rotulian (PSR) RR
L 5	Deasupra genunchiului, pe condilul femural extern şi pe faţa antero-externă a gambei, până la haluce	Muşchiul mijlociu fesier Muşchiul tibial anterior Muşchiul extensor propriu al halucelui Muşchiul gambier posterior Muşchiul scurt extensor al degetelor	Reflexul tibial posterior (TPR) RTP
S 1	Faţa externă a coapsei şi gambei, până la maleola externă şi degetul mic	Muşchiul triceps mural Muşchiul biceps femural Muşchiul mare fesier	Reflex achilian (ASR) RA

2.20.2.4. *Ruptură (smulgere) radiculară*

Tablou clinic deficit radicular, adesea durere de deaferentare (leziune concomitentă de corn posterior şi/sau tract spinotalamic)

Diagnostic complementar

- **electroneurografie** (→ p. 372): obţinere de potenţiale nervoase de acţiune senzitive concomitent cu tulburări de sensibilitate grave
- **EMG**: semne de denervare ale musculaturii paravertebrale
- **IRM**: extravasare de LCR în spaţiul epidural
- **mielografie**: "revărsarea" substanţei de contrast, dovada "fundul de sac gol" al rădăcinii

Terapie

- **cauzală**: sutura rădăcinii anterioare fără rezultat, întrucât ia naştere o deteriorare neuronală retrogradă; are indicaţii numai în cazul unor leziuni circumscrise în foramen
- **terapie simptomatică**: DREZ (*dorsal root entry zone*) – (p. 421) ca terapie a durerii

2.20.3. Leziuni de plex

2.20.3.1. *Generalităţi*

Anatomia plexului brahial

- **trunchiuri primare**: trunchiul superior (C5,C6), trunchiul mijlociu (C7), trunchiul inferior (C8-T1)
- **trunchiuri secundare**:
  - ➢ toate ramurile dorsale ale trunchiurilor primare → trunchiul secundar posterior → nervul circumflex, nervul radial
  - ➢ ramuri ventrale ale trunchiului superior şi mijlociu → trunchiul secundar lateral → nervul musculocutanat, nervul median (C5-C7)
  - ➢ ramuri ventrale ale trunchiului → trunchiul secundar medial → nervul median (C8-T1), nervul cubital

Leziuni ale trunchiurilor primare (tronculare)

- **leziuni de plex brahial de tip superior (Duchenne-Erb) C5-C6**:
  - ➢ *deficite motorii*: pentru abductori şi rotatori externi ai umărului (braţ în rotaţie internă), flexori ai cotului, muşchi supinatori
  - ➢ *deficite senzitive*: faţa externă a umărului şi loja radială a antebraţului
- **leziuni de plex brahial de tip mijlociu C7**
  - ➢ *deficite motorii*: muşchiul triceps brahial, muşchiul pectoral, lungul extensor al degetelor
  - ➢ *deficite senzitive*: degete mijlocii
- **leziuni de plex brahial de tip inferior (Déjerine-Klumpke) C8-T1**
  - ➢ *deficite motorii*: muşchii mici ai mâinii şi flexorii lungi ai degetelor (→ atitudine de grifă a degetelor), flexorii pumnului
  - ➢ *deficite senzitive*: margine cubitală a mâinii şi antebraţului

Leziuni ale trunchiurilor secundare (fasciculare)

- **trunchiul secundar dorsal**
  - ➢ *deficite motorii*: muşchiul deltoid, muşchiul triceps, extensorii mâinii şi degetelor (muşchiul lung supinator)
  - ➢ *deficite senzitive*: faţa externă a braţului şi radială a antebraţului
- **trunchiul secundar lateral**
  - ➢ *deficite motorii*: muşchiul triceps brahial, muşchiul rotund pronator (muşchiul lung supinator, flexori ai mâinii şi degetelor)
  - ➢ *deficite senzitive*: marginea radială a antebraţului şi mâinii
- **trunchiul secundar medial**
  - ➢ *deficite motorii*: muşchii interosoşi şi muşchii lombricali cubitali, muşchii tenari, flexorii cubitali ai mâinii şi flexorii profunzi ai degetelor
  - ➢ *deficite senzitive*: marginea cubitală a mâinii

Diagnostic diferenţial smulgeri radiculare (vezi mai sus)

Terapie

- **operatorie** (neuroliză, interpoziţie de nerv)
  - ➢ *indicaţii*: leziuni de plex de tip superior
  - ➢ *moment*:
    - o după 4 luni, dacă până atunci nu s-a produs nici o reinervare semnificativă
    - o dacă reinervarea este decelabilă, doar EMG → se aşteaptă două luni → dacă nu există efect funcţional → intervenţie chirurgicală
- **intervenţii chirurgicale**
  - ➢ *principiu*: transpoziţia inserţiilor muşchilor rămaşi intacţi în aşa fel încât să preia funcţiile muşchilor paretici
  - ➢ *indicaţii*: leziuni de plex (în special de tip inferior), disfuncţii musculare, poliomielită, aplazii de grupe musculare izolate
  - ➢ *condiţii*: prezenţa de musculatură donatoare disponibilă, posibilitatea obţinerii unei mobilităţi articulare, dorinţa şi posibilitatea pacientului de reeducare

2.30.3.2. *Sindroame de tunel ale aperturii toracice superioare* (Thoracic outlet-Syndrom)

Privire generală

	Locul compresiunii	Manevră de provocare	Tratament
Sindrom de coastă cervicală	A. subclaviculară şi plex brahial între muşchiul scalen anterior şi coasta cervicală	Tracţiune în jos, manevra Adson[a], semnul platoului[b]	Rezecţia coastei cervicale sau a unei benzi fibroase
Sindrom de scalen	Pachet vasculo-nervos între muşchiul scalen mijlociu şi anterior		Rezecţia coastei 1 sau a coastei cervicale sau a unei benzi fibroase, scalenotomie
Sindrom costoclavicular	Pachet vasculo-nervos între claviculă şi coasta 1	Retropulsia umărului sau a braţului. Tracţiunea braţului în jos şi înapoi	Rezecţia coastei 1 sau a unei benzi între coasta cervicală şi coasta 1
Sindrom de hiperabducţie	Pachet vasculo-nervos sub inserţia muşchiului mic pectoral	Mişcarea activă a braţului în ridicare maximă către înapoi	Conservator

[a] Manevra Adson: capul rotat ipsilateral şi înclinat, inspir profund

[b] Semnul platoului: parestezii la purtarea unei tăvi pe faţa palmară a mâinii orientate cranial

Tablou clinic

- **simptome neurologice prin afectarea plexului brahial**: parestezii şi pareze în teritoriul plexului brahial inferior C8
- **simptome arteriale**:
  - ➢ prin compresiunea arterei subclaviculare – senzaţie de rece şi cianoză a mâinii la elevaţia braţului, absenţa pulsului la radială, formarea de anevrisme poststenotice → formare de trombi → obstrucţii embolice ale arterelor degetelor

➢ prin compresiunea venei subclaviculare (*thoracic-inlet-syndrom*) senzație de greutate, dureri, tromboze venoase acute

Examinare: manevra de provocare (vezi mai sus) asociată cu auscultația fosei supraclaviculare (suflu de stenoză)

Diagnostic complementar

- **ultrasonografia arterei humerale**: semn al obstrucției complete a arterei subclaviculare la manevra Adson și anume la tracțiunea brațului în jos și îndărăt (sistarea fluxului la hiperelevație și hiperabducție nu este specifică)
- **neurografie cubitală/EMG**: potențial de acțiune senzitiv diminuat la stimularea degetului mic și scăderea potențialului motor de sumație pe eminența tenară și hipotenară; semne de denervare la nivelul mușchilor mici ai mâinii
- **Rœntgen**: coastă cervicală, apofiză transversă voluminoasă C7, calus după fractură de claviculă
- **CT/IRM**: dovedește prezența unei benzi fibroase de la transversa lui C7 la coasta I [596] ca și o coastă cervicală rudimentară sau prezența unei tumori în zona plexului brahial

Diagnostic: dificil, este probabil numai în prezența tabloului clinic tipic și al modificărilor neurofiziologice, morfologice și angiografice [794]

Diagnostic diferențial: sindrom radicular cervical C8, leziuni de plex brahial de altă etiologie, tromboflebită brahială, maladie embolică

Tratament: vezi tabelul; leziunile morfologice izolate nu necesită intervenție chirurgicală; în SUA, diagnosticul și tratamentul chirurgical se efectuează mai ales cu asigurare de sănătate privată! [119]

2.20.3.3. *Nevrita plexală*

Sinonime: nevrite de plex brahial, amiotrofie nevralgică a umărului

Etiologie: cel mai adesea necunoscută, injecții cu seruri (nevrite postseroterapice), abuz de droguri i.v., postinfecțioase (mononucleoză, CMV), în colagenoze, în boala Hodgkin

Localizare:

- cel mai adesea plexul brahial superior, mai frecvent de partea dominantă, 25% bilateral, adesea cu interesarea mușchiului dințat anterior, tulburări senzitive rare
- mai rar: interesarea nervului accesor, a plexului mijlociu sau inferior sau a scalenului

Tablou clinic: debut acut, dureri vii, după câteva ore pot apărea pareze predominant proximale

Tratament (stadiul acut):

- **prednison** 1-1,5 mg/kg corp 1 săptămână, apoi doza se înjumătățește la 2 zile
- **antiinflamatorii nesteroidiene**: de exemplu, indometacin (Amuno®) 3 x 50 mg

Evoluție:

- ameliorarea durerii după 1-2 săptămâni
- ameliorarea parezelor după un interval de până la 2 ani
- 10% recidivează (geneză virală?)

2.20.3.4. *Pareze de plex prin iradiere*

Fiziopatologie: scleroza vaselor perineurale, stricturi cicatriciale mai rar incriminate

Tablou clinic

- perioadă de **latență** între momentul iradierii și apariția simptomelor 1-10 (20) ani
- durerile pledează mai adesea pentru o infiltrație tumorală

Diagnostic diferențial: infiltrație tumorală pentru care pledează: dureri, latență sub 6 luni, sindromul Horner

Tratament: se încearcă cu marcumar (nu există studii, justificarea teoretică = scopul = diminuarea trombozelor). Cortizonul, în afara reacției acute postiradiere, nu și-a dovedit eficacitatea

2.20.4. Leziuni izolate ale nervilor periferici

2.20.4.1. Nervul frenic

Distribuție: diafragm (respirație diafragmatică)

Cauze: cancerul bronșic, nevrita de plex, limfoame, timom, timectomie, sarcoidoză; leziunile bilaterale apar cel mai adesea în cazul secțiunilor înalte, cervicale

Tablou clinic: respirație diafragmatică diminuată, compensare prin musculatura intercostală

Examinare: atrofie a muşchilor cervicali de cauză radiculară (leziune C4), percuţia ariei pulmonare comparativ, în inspir şi expir (mobilitate diafragmatică diminuată sau suprimată)
Diagnostic complementar

- **transluminare**: mobilitate diafragmatică paradoxală
- **neurografie de frenic**

Tratament: nici unul cunoscut, condiţia pentru o funcţionalitate bună a diafragmului este un nerv frenic intact.

2.20.4.2. *Generalităţi despre funcţionalitatea musculaturii centurii scapulare*

O serie de muşchi ce acţionează asupra centurii scapulare îşi modifică funcţia în cursul mişcării de ridicare a braţului; către sfârşitul acestei mişcări apare necesitatea unui potenţial funcţional opus celui de la începutul mişcării, încât funcţiile muşchilor centurii scapulare trebuiesc nominalizate cu reţinere, în funcţie de fazele mişcării.

2.20.4.3. *N. Scapular dorsal (N. angular şi romboid)*

Distribuţie: muşchiul angular şi muşchiul romboid (ridicători ai omoplatului şi alipesc unghiul inferior al omoplatului pe cutia toracică)
Cauze: pareze traumatice de plex brahial; în acest caz, afectarea nervului scapular dorsal atrage atenţia asupra unei leziuni proximale, rareori ca sindrom de compresiune provocată de hipertrofia de muşchi scalen mijlociu
Tablou clinic: dureri pe marginea medială a omoplatului
Examinare:

- **atitudine vicioasă a omoplatului** – unghiul inferior rotat extern, marginea medială îndepărtată de coloană (adeseori confundat cu scapula alata)
  - corecţie la ridicarea braţului
  - provocare prin încrucişarea braţelor la spate şi retropulsia umerilor
- **testarea forţei muşchiului romboid**: sprijinirea mâinilor pe şolduri şi presarea coatelor către înapoi

Tratament: eventual, operaţie de substituţie

2.20.4.4. *Nervul suprascapular*

Distribuţie: muşchiul supraspinos (abductor al braţului şi rotator extern) şi muşchiul subspinos (rotator extern al braţului)
Cauze: plăgi tăiate şi împuşcate, fracturi ale scapulei (cu interesarea incizurii), pareze de plex brahial (atrag atenţia asupra trunchiurilor primare superioare), nevrite de plex
Tablou clinic:

- **atrofie** a muşchilor supra- şi subspinos, spina omoplatului este mai vizibilă
- adesea durere surdă în regiunea laterală a umărului; abducţia şi rotaţia externă a braţului sunt limitate
- **formă clinică particulară**: sindromul incizurii scapulare (vezi mai jos)

Tratament: neuroliză sau operaţie de substituţie

2.20.4.5. Sindromul incizurii scapulare

Definiţie: leziune a nervului subscapular în incizura omoplatului
Etiologie: mişcare repetată de tracţiune a umărului către înainte, lucrat îndelungat în poziţia "peste cap", traumatisme soldate cu cicatrici
Tablou clinic: ca la N. subscapular
Examinare: provocarea durerii: braţul de partea lezată se aşază pe umărul opus, cotul se ridică la orizontală, examinatul tracţionează de cot către partea sănătoasă
Diagnostic complementar: EMG cu semne de denervare în M. supra şi subspinos
Terapie: secţionarea ligamentului transvers superior al omoplatului

2.20.4.6. *Nervul subscapular*
Distribuţie: M. subscapular şi marele rotund (rotatori interni ai braţului)
Etiologie: în leziuni traumatice (leziunea izolată este rarisimă)
Tablou clinic: pacienţii se pot scărpina cu dificultate cu mâna în partea inferioară a feţei posterioare a toracelui sau mişcă cu dificultate mâna liberă în dreptul regiunii lombare; în parezele acestor muşchi, marele pectoral, marele dinţat şi porţiunea anterioară a deltoidului pot acţiona ca rotatori interni accesori
Examinare: testarea forţei musculare (rotaţia internă a braţului), palparea muşchiului subscapular profund în axilă în cursul mişcării de rotaţie internă în uşoară abducţie a braţului
Tratament: nici unul cunoscut, operaţiile de înlocuire nu sunt benefice
2.20.4.7. *Nervul marelui dinţat*
Distribuţie: muşchiul mare dinţat (fixează omoplatul la torace la mişcarea de ridicare a braţului)
Etiologie

- amiotrofie nevralgică de umăr – origine radiculară C5–C7, pareze la afectarea a cel puţin 2 rădăcini (radiculită cervicală, compresiune radiculară); compresiune nervoasă (purtarea de greutăţi, rucsac, corset ghipsat, atelă de abducţie)
- **iatrogen**: excizia de ganglioni limfatici axilari, toracotomie
- **parainfecţios**: difterie, febre eruptive, tifos

Tablou clinic: limitarea abducţiei braţului deasupra orizontalei în poziţia culcat sprijinit sau la împingerea unei greutăţi către înainte
Examinare: scapula alata: marginea medială aomoplatului este îndepărtată de torace şi este mai apropiată de linia mediană. Unghiul inferior rotat către linia mediană; la ridicarea braţului către înainte şi contra rezistenţă scapula alata se accentuează
Diagnostic complementar: EMG (mare dinţat) pentru evidenţierea semnelor de denervare
Tratament: operaţii de înlocuire: fixarea scapulei prin benzi fasciale la coasta a 9-a sau ancorare cu fibre din marele dorsal
2.20.4.8. *Nervul marelui dorsal*
Distribuţie: M. mare dorsal şi (inconstant), M. mare rotund (ambii abductori şi rotatori interni ai braţului)
Etiologie: leziuni de plex (trunchiul secundar posterior)
Tablou clinic: braţul în extensie şi rotaţie internă nu poate fi ridicat cu forţă către înapoi şi medial
Examinare:

- testarea forţei marelui dorsal: în decubit ventral mişcarea de legare a şorţului cu apăsarea braţelor întinse către înapoi şi medial
- umărul este uşor ascensionat

Tratament: nu este necesar deoarece funcţia este bine suplinită de M. marele rotund şi M. marele pectoral
2.20.4.9. *Nervul circumflex*
Distribuţie: M. deltoid (abducţia braţului) şi micul rotund, aria senzitivă lateral în regiunea deltoidiană
Etiologie:

- **lezarea nervului**: luxaţie scapulo-humerală, rar în fractura de cap humeral, fractura de omoplat, pareză de compresiune (aparat ghipsat)
- **sindrom C5 sau leziune parţială de plex** de tip superior

Tablou clinic: abduţia, ridicarea şi circumducţia braţului către înapoi sunt reduse; handicap motor important; probleme secundare prin retracţie capsulară
Diagnostic diferenţial:

- **atrofie de inactivitate** prin redoare dureroasă de umăr sau ruptura manşetei muşchilor rotatori (fără semne de denervare pe EMG)

Tratament: neuroliză sau interpoziţie de nerv, operaţie de substituţie cu marele dorsal, marele pectoral (abord posterior) dacă după 6 săptămâni nu sunt semne de reinervare (cca 50% rate de succes)

2.20.4.10. *Nervul musculocutanat*

Distribuţie: M. coracobrahial (rotator intern al braţului), M. brahial anterior (flexor al cotului), M. biceps brahial (lunga şi scurta porţiune), flexie şi supinaţie a antebraţului

Etiologie: leziunile sunt rare: traumatisme, rever forţat la tenis, poziţie vicioasă în timpul narcozei

Leziuni şi tablou clinic:

- **leziune proximală**: interesarea muşchiului coracobrahial → dificultate pentru ridicarea braţului, în rest ca şi leziunea distală
- **leziunea distală**: limitare importantă a flexiei cotului în poziţie de supinaţie; în poziţie intermediară între supinaţie şi pronaţie compensat parţial prin M. lung supinator; scăderea forţei şi amplitudinii supinaţiei

Tratament: în funcţie de cauză şi localizare, intervenţie chirurgicală sau tratament conservator prin gimnastică medicală

2.20.4.11. *Nervul radial*

Distribuţie:

- **ramurile musculare la nivelul braţului (posterior)**
  - *M. triceps brahial şi anconeu* (extensia cotului)
- **ramurile musculare la nivelul braţului, treimea distală, lateral**
  - *M. lung supinator* (participă la flexia cotului)
  - *M. primul radial extern* (extensia şi abducţia radială a articulaţiei pumnului)
- **ramurile musculare la nivelul antebraţului, jumătatea proximală**
  - *M. scurt supinator* (extensie şi abducţie radială a pumnului)
  - *M. scurt supinator* (supinaţia antebraţului şi a mâinii)
  - *M. extensor comun superficial al degetelor* (extensia falangelor)
  - *M. cubital posterior* (extensia şi abducţia cubitală a pumnului)
- **ramurile musculare la nivelul antebraţului 1/3 distală**
- *M. extensor al degetului mic*
- *M. lung abductor al policelui* (abducţia falangei I a policelui)
- *M. extensor propriu al policelui* (extensia falangei distale a policelui)
- *M. scurt extensor al policelui* (extensia falangei proximale a policelui)
- *M. extensor propriu al indexului* (extensia indexului)

Leziuni şi tabloul clinic:

- **leziuni în axilă** (pareză prin cârje axilare)
  - *tablou clinic*: pareza tuturor muşchilor inervaţi de nervul radial, inclusiv a tricepsului brahial → pareză a întregii musculaturi extensoare a membrului superior (cot, pumn, degete) şi a muşchiului lung supinator
- **leziuni la nivelul braţului**
  - *cauze*: fracturi de diafiză humerală, pareză de compresiune (pareza "băncii din parc")
  - *tablou clinic*: pareza tuturor muşchilor inervaţi de radial la nivelul antebraţului, muşchiul triceps brahial rareori afectat sau intact; în cazul leziunilor distale ale braţului poate fi respectat şi lungul supinator
  - *tratament*: chirugical dacă după 5-6 luni nu apar semne de reinervare
- **leziuni sub scurtul supinator (ramura profundă)** (sindromul lojei supinatorilor)
  - *cauze*: fractura de cupuşoară radială, luxaţia, fractura Monteggia
  - *tablou clinic*: pareza extensorilor la nivelul braţului cu păstrarea primului şi a celui de-al doilea radial
  - *tratament*: neuroliză
- **ramura superficială** (*Cheiralgia paraesthetica*):
  - *cauze*: tendinita lungului abductor al policelui, mişcări repetitive de supinaţie-pronaţie; compresiune prin curea de ceas
  - *tablou clinic*: tulburări de sensibilitate şi dureri pe faţa dorsală a comisurii interdigitale

2.20.4.12. *Nervul median*

Distribuţie:

- **ramuri musculare la antebraţ**
  - *M. rotund şi pătrat pronator* (pronaţia antebraţului şi a mâinii)
  - *M. mare palmar* (flexia volară a pumnului către radial)
  - *M. mic palmar* (flexie volară a pumnului)

- *M. flexor comun superficial* (flexia falangei II a degetelor)
- *M. flexor profund al degetelor (II-III)* (flexia porţiunii degetelor II şi III)
- *M. lungul flexor al policelui* (flexia falangei distale a policelui)

- **terminaţia ramificaţiilor nervului la mână**
  - *M. flexor al policelui* (fasciculul superficial) (flexia falangei proximale a policelui)
  - *M. scurt abductor al policelui* (abducţia metacarpianului I)
  - *M. opozant al policelui* (rotaţia şi opoziţia policelui)
  - *M. lumbricali I – II* (flexia şi articulaţia proximală, extensia în interfalangienele II şi III)

Anomalii de inervaţie:

- **anastomoza între nervul median şi nervul cubital (anastomoza lui Martin-Gruber)**
  - inervarea M. adductoral policelui şi a M. interosos dorsal prin nervul median
  - *neurografie*: potenţial la nivelul eminenţei tenare la stimularea nervului median proximal, mai mare ca la stimularea distală
- **anastomoza între nervul cubital şi nervul median**
  - *electroneurografie*:
    - potenţial la nivelul eminenţei tenare la stimularea nervului median proximal mai mic decât la stimularea distală
    - potenţial la nivelul eminenţei hipotenare la stimularea nervului cubital proximal mai mare decât la stimularea distală

Leziuni şi tablouri clinice:

- **leziuni la nivelul braţului**
  - *cauze*: fractură de humerus, paralizie de compresiune în timpul somnului (”paralizia amanţilor”) sau după garou la nivelul braţului, compresiune printr-o exostoză supracondiliană de humerus, rar printr-un traumatism direct
  - *tablou clinic*: deficit al pronatorilor, atitudine de abducţie cubitală a pumnului (deficit al marelui palmar), “mână de jurământ” la strângerea prelungită a pumnului (deficit al flexorilor profunzi I-III), semnul sticlei pozitiv (abducţia insuficientă a policelui la încercarea de a cuprinde o sticlă prin deficitul scurtului abductoral policelui), opoziţia police-auricular dificilă (prin deficitul muşchiului opozant al policelui)
  - *tratament*: conservator sau operator în funcţie de cauză şi evoluţie
- **leziune deasupra cotului**
  - *cauze*: fracturi prin hiperextensie, iatogen după puncţie venoasă
  - *tablou clinic*: când leziunea afectează şi rotundul pronator, ca şi leziunea de la nivelul braţului
  - *tratament*: conservator sau operator în funcţie de cauză şi evoluţie
- **leziune sub muşchiul rotund pronator** (sindromul de rotund pronator)
  - *cauze*: mişcări de prono-supinaţie forţate ale antebraţului (înşurubare); compresiune prin expansiune fibroasă sau tendonul muşchiului flexor comun superficial al degetelor (arcada superficială)
  - *tablou clinic*: durere de compresiune pe rotundul pronator, parestezii pe degetele inervate senzitiv de median, rareori şi pareze ale musculaturii inervate de median la nivelul antebraţului şi mâinii
  - *diagnostic complementar*: scăderea VCM pe median în zona compresiunii
  - *tratament*: intervenţie operatorie în cazul compresiunii prin expansiunea fibrinoasă
- **leziune la nivelul antebraţului** (nervul interosos anterior) (sindromul de interosos anterior sau sindromul Kiloh-Nevin)
  - *cauze*: fracturi, adeseori şi spontan, foarte rar nevrite de plex
  - *tablou clinic*: deficit al flexorilor profunzi I şi III şi al muşchiului pătrat pronator, deficit senzitiv
  - *examinare*: flexia falangei distale a indexului la prehensiunea fină, absenţa flexiei falangei distale a policelui (confundată adeseori cu ruptura tendinoasă)
  - *tratament*: operator în leziunile posttraumatice şi în cazul evoluţiei rapide
- **leziune la nivelul pumnului**
  - *cauze*: plăgi tăiate, fracturi de epifiză distală de radius, fracturi-luxaţii carpiene, sindrom de tunel carpal (s.a.)
  - *tablou clinic*: atrofie tenară, tulburări de sensibilitate în teritoriul medianului (adesea mai relevante funcţional decât deficitele motorii)
  - *tratament*: neuroliză, grefon nervos funcţie de etiologie şi de vârsta pacientului
- **leziune pe faţa internă a mâinii**
  - *cauză*: asocierea leziunii nervului median alături de cubital în “paralizia ciclistului”
  - *tablou clinic*: atrofie tenară, posibil dficit senzitiv
  - *tratament*: menajare

2.20.4.13. *Sindromul de tunel carpal*

Factori predispozanți: hipotiroidia, acromegalia, graviditatea, alăptarea, creşterea în greutate, după fracturi, mielom, amiloidoza, tofi gutoşi, degenerescență tendinoasă cu degete în resort, poliartrită cronică, dializă

Tablou clinic: dureri şi parestezii nocturne (brachialgie parestetică nocturnă), tulburări de sensibilitate, deficite motorii tardive şi puțin relevante funcțional

Examinare:

- **semnul Hoffman-Tinel** la percuția feței palmare a articulației pumnului
- **atrofie tenară laterală**

Diagnostic complementar:

- **neurografie**
  - alungirea perioadei de latență motorie /senzitivă distală a nervului median (> 5 ms)
  - egalizare cu perioada de latență cubitală tenariană (care trebuie să fie mai lungă); "inversiunea latenței" atrage atenția asupra creşterii latenței distale a medianului
- **EMG**: semne de denervare în muşchiul scurt abductor al policelui

Tratament:

- **operator**: secțiune a retinaculului flexorilor (ligamentul transvers al carpului)
  - *indicații*: dureri nocturne intense, tulburări de sensibilitate persistente şi o latență distală motorie > 6 ms atunci când nu se întrevede o remisiune de durată
- **conservator**: atelă antebrahială în poziție neutră – noaptea

2.20.4.14. *Nervul cubital*

Teritorii de inervație:

- **terminațiile ramurilor musculare puțin sub şanțul cubital**
  - *muşchiul cubital anterior* (flexie palmară şi cubitală a pumnului)
  - *muşchiul flexor comun profund al degetelor* (IV-V) (flexor în articulațiile distale ale degetelor IV şi V)
- **terminații ale ramurilor musculare la nivelul mâinii**
  - *M. palmar cutanat (r. superficial)* "muşchiul pielii" la nivelul auricularului
  - *M. abductor al degetului mic (ramul profund)* (abducția auricularului)
  - *M. opozant al degetului mic (ramul profund)* (opoziția auricularului)
  - *M. flexor scurt al degetului mic (ramul profund)* (flexie în articulația metacarpofalangiană a auricularului)
  - *M. lumbricali III-IV (ramul profund)* (flexia în metacarpo-falangiană şi extensia în articulațiile interfalangiene ale degetelor III şi IV)
  - *M. interosoşi (ramul profund)* adducția şi abducția degetelor, flexia în articulațiile metacarpo-falangiene şi extensia în interfalangienele proximale şi distale ale degetelor
  - *M. scurt abductor al policelui (ramul profund)* (abducția policelui)
  - *M. flexor scurt al policelui (fasciculul profund) (ramul profund)* flexia în articulația metacarpofalangiană a policelui

Anomalii de inervație: anomalii ale teritoriului senzitiv (numai auricularul sau poate afecta şi fața cubitală a mediusului

Leziuni şi tablouri clinice

- **leziuni în axilă, braț**
  - *cauze*: traumatisme, leziuni asociate altor părți ale plexului
  - *tablou clinic*: ca la leziunea în canalul cubital (şanțul epitrohleo-cranian)
- **leziune în canalul cubital** (sindrom de canal cubital)
  - *cauze*: compresiune (în timpul narcozei, sprijin), traumatism direct, după fracturi de humerus, condil medial sau trohlee (leziune cubitală secundară), artropatii de cot, mişcări de flexie-extensie repetitive
  - *tablou clinic*: pareze ale flexorilor lungi şi ale degetelor IV şi V (flexia în articulațiile interfalangiene), pareze şi atrofii ale muşchilor mici ai mâinii, grifă a degetelor IV şi V
    - *formarea grifei*: hiperextensie în articulația MF şi flexie în IFP şi IFD prin deficit al muşchilor interosoşi III-IV şi al muşchilor lombricali (→ deficit al acțiunii acestora de flexie în MF şi extensie în IFP şi IFD) şi predominanța acțiunii muşchiului flexor comun superficial al degetelor (→ flexie interfalangiană proximală) şi a muşchiului extensor comun al degetelor (→ extensie în metacarpofalangiene); eminența tenară clinic respectată sau foarte puțin afectată; tulburări de sensibilitate ale degetului mic şi marginii cubitale a inelarului, ca şi ale regiunilor învecinate ale mâinii

➢ *examinare*: semnul Hoffman-Tinel şi luxaţia, tendinţa de luxaţie a nervului în teritoriul şanţului cubital; semnul Froment (flexia extremităţii distale a policelui sub acţiunea lungului flexor al policelui la prinderea unei foi de hârtie prin deficitul muşchiului adductor al policelui), "semnul bobârnacului" (scăderea forţei de împingere prin deficitul interosoşilor); hiperextensia în articulaţia metacarpofalangiană a policelui prin deficitul muşchiului scurt flexor al policelui) (semnul lui Jeanne)

➢ *tratament*: menajare (cotul nu se menţine timp îndelungat în flexie, fără sprijin). în caz de eşec – tratament operator (decubit ventral)

- **leziune la nivelul articulaţiei pumnului**
  - ➢ *cauze*: plăgi tăiate
  - ➢ *tablou clinic*: pareze ca la leziunea în şanţul cubital (totuşi flexorii lungi ai degetelor IV şi V nu sunt afectaţi), păstrarea sensibilităţii pe faţa dorsală
  - ➢ *examinare*: deficit al muşchilor inervaţi de N. cubital, sensibilitatea păstrată în teritoriul ramului dorsal (faţa dorsală a degetului mic şi inelar pe marginea cubitală, ca şi teritoriile învecinate ale feţei dorsale a mâinii şi extremităţii distale a antebraţului)
- **leziune în canalul lui Guyon** (sîndromul lojei lui Guyon); leziune în canalul fibros, înainte de bifurcaţia în ramurile terminale
  - ➢ *cauze*: adenopatie, traumatisme
  - ➢ *tablou clinic*: deficite ca în leziunea de la nivelul articulaţiei pumnului
  - ➢ *tratament*: posibilă secţiunea ligamentului inelar al carpului
- **leziune la baza mâinii**
  - ➢ *cauze*: compresiune ("paralizia ciclistului"), adenopatie
  - ➢ *tablou clinic*: atrofia muşchilor mici ai mâinii cu respectarea eminenţei hipotenare, eventual şi a ramurilor musculare ale muşchilor interosoşi IV şi V şi a muşchilor lombricali (→ atitudine vicioasă de grifă absentă), deficit senzitiv rareori
  - ➢ *tratament*: în leziunea prin compresiune – menajare

Nervul abdomino-genital mic → p. 328

Nervul genitocrural → p. 328

2.20.4.15. *Nervul crural*

Distribuţie

- **emergenţa ramurilor musculare în micul bazin**
  - ➢ *M. iliac, muşchiul pectineu* (flexia şi rotaţia internă a şoldului)
  - ➢ *M. psoasiliac* (flexia şoldului)
- **emergenţa ramurilor musculare distal de arcada crurală**
  - ➢ *M. croitor* (flexie, adducţie şi rotaţie externă a şoldului)
  - ➢ *M. cvadriceps femural* (extensia genunchiului şi flexia şoldului)

Etiologie: hematoame retroperitoneale (în terapia cu anticoagulante: în acest caz, este încă neclar dacă leziunea cruralului este prin compresiune, ischemie sau printr-o combinaţie a ambelor mecanisme în cadrul unui sindrom de compartiment), iatrogen în intervenţiile chirurgicale pe şold, mononevrita diabetică

Tablou clinic: semnificativă este practic numai pareza de cvadriceps, deficitul muşchiului croitor şi al muşchiului pectineu nu sunt relevante funcţional; "la mers cedează genunchiul", atât la mers pe teren accidentat, cât şi la urcatul scărilor (extrem de infirmizant)

Diagnostic complementar: EMG, echografie, CT de bazin

Tratament: evacuare chirurgicală a hematomului numai în cazul unor sângerări foarte mari, întrucât se observă şi ameliorări spontane

2.20.4.16. *Nervul safen intern*

Neuropatia de safen intern

- **cauze**: compresiune în canalul lui Hunter, flebită a venei safene, shunt (pacienţii sunt dializaţi) între atera femurală şi vena safenă
- **simptome**: dureri în partea distală a coapsei şi gambă, accentuate la mers
- **examinare**: durere la presiunea nervului safen intern şi 1/3 distală a coapsei, Lasègue inversat pozitiv
- **tratament**: infiltraţie cu hidrocortizon, secţionarea canalului lui Hunter

Neuropatia rotuliană

- **cauze**: iritarea ramului infrapatelar la trecerea prin fascie imediat proximal de condilul medial
- **simptome**: dureri şi parestezii medial şi distal la nivelul genunchiului
- **diagnostic complementar**: radiografie – poziţie vicioasă a rotulei
- **tratament**: antiinflamator, eventual radioterapie radiantă în doză antiinflamatorie

2.20.4.17. *Nervul obturator*
Teritoriul de inervaţie

- **M. obturator extern, M. pectineu, M. mic adductor** (adducţie şi rotaţie externă a coapsei)
- **M. mijlociu adductor (inervat şi de crural), M. mare adductor (inervat şi de marele nerv sciatic)** (adducţia coapsei)
- **M. drept intern** (adducţia coapsei, rotaţie internă şi flexie a genunchiului)

Etiologie: fracturi de bazin, tumori pelvine (ovar, colon, sigmoid), histerectomie, apendicită, hernii obturatorii (sindrom Howship-Romberg), metastaze în gaura obturatorie, sarcină, naştere (compresiune prin capul fetal)
Tablou clinic

- parestezii în teritoriul de distribuţie (faţa internă a 1/3 distale a coapsei), dureri (inghinale, perineu, şold, genunchi [ramul articular din ramul profund]), atitudine vicioasă (flexie a şoldului şi genunchiului, rotaţie internă)
- **sindromul Howship-Romberg**: dureri şi disestezii pe faţa internă a coapsei şi genunchiului în hernia obturatorie

Diagnostic diferenţial: leziune radiculară L2-L4, afecţiuni inflamatorii coxofemurale, osteonecroze aseptice pe ramul ischio-pubian, în special în sincondroza simfizară la copil (sindromul van Neck)
Diagnostic complementar: EMG, ecografie, CT de bazin
Tratament etiologic, neuroliză chirurgicală
2.20.4.18. *Nervul femuro-cutanat* → meralgia parestezică (p. 327)
2.20.4.19. *Nervul fesier superior*
Distribuţie

- **M. mijlociu fesier, M. mic fesier** (abducţia coapsei şi rotaţie internă în uşoară flexie)
- **M. flexor al fasciei lata** (abducţia şoldului)

Tablou clinic: semnul Trendelenburg (dezechilibrarea şoldului la sprijin pe membrul inferior) perturbarea abducţiei şi rotaţiei interne a şoldului
Tratament: dacă muşchiul mare fesier este păstrat, se poate practica transpoziţia unei porţiuni musculare originare realizând o inserţie ventrală direct pe marele trohanter
2.20.4.20. *Nervul fesier inferior (sau mic sciatic)*
Distribuţie: M. mare fesier (extensia şoldului)
Etiologie: paralizie iatrogenă prin injecţie intragluteală
Tablou clinic: limitare importantă a extensiei şoldului
Tratament: în traumatismul direct, este posibilă neurorafia
2.20.4.21. Marele nerv sciatic
Teritoriul de distribuţie: muşchii ischiogambieni şi unii muşchi ai gambei şi piciorului; împărţirea în ramurile terminale – N. SPI şi N. SPE la înălţime diferită în 1/3 distală a coapsei, deasupra fosei poplitee
Etiologie: hemoragii, inflamaţii, contuzii
Tablou clinic: în cazul deficitului complet rămân pentru flexia genunchiului numai muşchiul croitor şi muşchiul drept intern; dacă muşchii fesieri şi adductori sunt intacţi, mersul este încă posibil
2.20.4.22. Nervul sciatic popliteu intern
Distribuţie

- **emergenţa ramurilor musculare la gambă (faţa posterioară)**:
  - *M. gemeni, muşchiul plantar subţire, muşchiul solear* (flexia plantară a piciorului şi flexia genunchiului)
  - *M. gambier posterior* (supinaţia piciorului)
  - *M. popliteu* (supinaţia şi flexia plantară a piciorului)
- **emergenţa ramurilor musculare la planta**
  - *M. mici ai piciorului* (răsfirarea şi flexia degetelor)

Etiologie: compresiune în fracturi de femur, gambă, oase tarsiene (sindrom de canal tarsian)
Tablou clinic

- **leziune în zona genunchiului**: parezâ de flexori plantari şi flexori ai degetelor → limitarea rulajului şi flexiei piciorului la mers; statul pe vârful degetelor şi săritul imposibile

- **leziune distală în zona mijlocie a gambei** – atrofie a mușchilor mici ai piciorului, deseori apariția grifei

Tratament: explorarea chirurgicală posibilă, atunci când se cunoaște localizarea leziunii

2.20.4.23. *Sindromul de tunel tarsian*

Etiologie: adesea simptomatic după fracturi distale de gambă, compresiunea nervului SPI sub ligamentul inelar al tarsului

Tablou clinic: disestezii cu hiperestezie plantară și nocturnă, pareza mușchilor mici plantari, tulburări de sensibilitate la nivelul plantei

Examinare: semnul Hoffmann-Tinel la nivelul canalului tarsian pozitiv; testul secreției sudorale

Diagnostic complementar: electroneurografie: scăderea vitezei de conducere pe segmentul cu compresiune mai târziu și semne de denervare în mușchiul lung abductor al halucelui

Tratament: neuroliză chirurgicală și decompresiune

2.20.4.24. *Nervul sciatic popliteu extern*

Distribuția nervului tibial anterior

- **emergența ramurilor musculare la gambă**:
  - *M. gambier anterior* (flexie dorsală – extensie a piciorului)
  - *M. extensor comun al degetelor* (extensia falangei distale a degetelor și a piciorului)
  - *M. extensor propriu al halucelui* (extensia halucelui)
  - *M. peronier anterior* (extensia falangelor I)
- **emergența ramurilor musculare pe plantă**
  - *M. pedios*
  - *M. scurt extensor al halucelui*

Distribuția nervului musculo-cutanat: emergența ramurilor musculare la gambă: lungul și scurtul peronier lateral (pronația piciorului)

Anomalii de inervație

- **nervul tibial anterior accesor** (18-25% are traiect înapoia peroneului și a maleolei externe și inervează scurtul extensor al degetelor; apariția unui bloc de conducere la măsurarea VCM pe tibialul anterior (înșelător)
  - *diagnostic*: contracția mușchiului scurt extensor al degetelor prin stimulare retromaleolară externă

Etiologie: compresiune /secționare în fractura distală de femur, fractură de gambă cu edem, decubit pe masa de operație, compresiune la nivelul capului peroneului (poziție "în genunchi" îndelungată sau "stat pe vine"), paralizia "culegătorului de căpșuni", sindrom de arteră tibială anterioară

Tablou clinic: paralizia extensorilor piciorului și degetelor → "mers stepat", eventual dezvoltarea unei contracturi cu picior equin

Tratament

- **în leziunile compresive** se așteaptă remisiunea spontană întrucât (în funcție de cauză și vârsta pacientului) se constată adeseori evoluție favorabilă; eventual explorare chirurgicală
- **în cazul secțiunii** – neurografie
- **când nu se constată recuperare, remisiune – indiferent de cauză – mijloace ortopedice adjuvante**: orteze stabilizatoare sau transpoziții musculare de înlocuire motorie (de exemplu, transpoziția gambierului posterior pe extensori)

2.20.4.25. *Sindromul tibial anterior*

Etiologie

- necroză acută ischemică a extensorilor piciorului și degetelor ca urmare a unei obstrucții (subacute) a arterei tibiale anterioare sau a arterei poplitee prin traumatisme, acte chirurgicale, supraîncărcare la mers prelungit; eventual tumefacție, ischemie musculară, necroză musculară
- leziuni secundare de compresiune a nervului tibial anterior (sindrom de lojă anterioară) sau ca leziune asociată a lojei peroniere cu interesarea nervului musculocutanat (sindrom de compartiment extern)

Tablou clinic: dureri intense pretibiale cu edem, apariția deficitului extensorilor la interval de câteva ore

Tratament: fasciotomie precoce

Pronostic: în funcție de gradul de necroză musculară și lezare a nervului tibial anterior

2.21. Bolile nervilor cranieni

H. Kimming şi F.X. Glocker (versiune medicală de Eugenia Popescu)

2.21.0.1. *Patologia nervului olfactiv (I) (perturbarea simţului mirosului)*

Anatomie

- **mucoasa olfactivă** conţine celule de susţinere (sau secretorii), în a căror secreţie se dizolvă substanţele aromatice şi celule olfactive bipolare (ce se termină în bulbii olfactivi; trec către structurile centrale cca 20 fibre olfactive pentru fiecare parte)
- **fibre olfactive** → lama cribriformă → bulbul olfactiv (reprezentarea cerebrală ce conţine neuroni mitrali în pămătuf şi granulari)
- **tractul olfactiv** = fibre olfactive secundare care se ramifică şi formează:
  - *stria olfactivă laterală* → corpul amigdalian, girusul semilunar, girus ambiens (aria prepiriformă) → girus parahipocampic
  - *stria olfactivă medială* → aria septală (subcaloasă) şi comisura anterioară → are legătură cu teritoriile controlaterale şi sistemul limbic

Definiţii

- **hipo/anosmie**: diminuarea sau absenţa a mirosului
- **parosmie**: confundarea mirosurilor reale cu unele neplăcute
- **cacosmie**: perceperea tuturor mirosurilor ca fiind neplăcute, dezagreabile

Cauze: traumatisme cranio-cerebrale (ruperea N. olfactivi, contuzie a bulbului olfactiv), viroze, meningite bazale, lezarea neuroepiteliului prin inhalarea substanţelor toxice, iradiere, meningiom olfactiv, boala Paget, diabet zaharat, substanţe neurotoxice (etanol, amfetamine, cocaină, aminoglicozide, tetraciclină, fumat), leziuni centrale (anosmie cu ageusie), aura epileptică (crize-uncinate), aplazie a bulbului olfactiv (la retrocedarea sindromului Kallmann = hipogonadism hipogonadotrop), schizofrenie (halucinaţii olfactive)

Tablou clinic

- pacienţii acuză cel mai frecvent tulburări de gust în timpul mesei decât tulburări propriu-zise ale mirosului
- leziuni unilaterale nu sunt consemnate

Examinare

- **probe de miros** separat pentru fiecare parte, orificiul nazal controlateral fiind acoperit (pacientul ţine ochii închişi)
- **substanţe iritante** (de ex. amoniac, acid acetic) de la caz la caz pentru evidenţierea obstrucţiei căilor nazale

Diagnostic suplimentar

- **examinarea mirosului**: test standard de probe olfactive, test de prag olfactiv, potenţiale evocate olfactive
- **stabilirea etiologiei**:
  - *examinare ORL*: obstrucţia foselor nazale
  - *Roentgen, CT*: fractură, tumori
  - *EEG* în caz de parosmii paroxistice: iminenţă de criză focală

Terapie

- **afecţiuni nazale**: tratamentul afecţiunii de bază
- **în afecţiuni neurogene**: nici nu există o terapie eficace

Prognostic: în anosmia după traumatisme craniene se recuperează numai 10% (parţial sau total), distrugerea receptorilor de către viruşi poate induce un deficit permanent

2.21.0.2. *Patologia nervului optic (II)*

Anatomie

- **căile vizuale**: reacţie fotochimică în conurile şi bastonaşele retinei (neuron 1.) → celule bipolare (neuron 2) şi celule ganglionare (neuron 3) → chiasma optică (fibrele retinei temporale se dirijează ipsilateral, fibrele retinei nazale se încrucişează prin chiasmă ajungând controlateral) → tractul optic → corpul geniculat lateral (neuron 4) → centrul vizual cortical situat pe marginea scizurii calcarine

- **arcul reflexului pupilar**: fibrele tractului optic ajung fără încrucişare în corpul geniculat lateral din trunchiul cerebral (aria pretectală) → cu dirijare în nucleul Edinger-Westphal parasimpatic bilateral → ganglion ciliar → M. sfincter pupilar

Cauze

- **patologie ischemica:**
  - ➢ *ocluzia arterelor centrale a retinei*: amauroza (fugax) prin tromboembolii arterio-arteriale în caz de ateroscleroza carotidiană ispsilaterală
  - ➢ *obstrucţia venei centrale a retinei*: hemoragii radiale prin stază, în jurul papilei, vene dilatate, dureri ale globilor oculari
  - ➢ *neuropatie optică ischemică anterioară* cu atrofie consecutivă
  - ➢ *ischemie în zona de irigare a A. cerebrale posterioare sau mijlocii* contralateral cu hemianopsie omonimă în câmpul vizual controlateral
- **leziuni compresive:**
  - ➢ *tumori*:
    - o compresiune directă prin gliom optic, tumori paraselare
    - o indirect prin stază papilară determinată de HIC (timp necesar: ore până la zile) → atrofie optică → diminuare lentă a acuităţii vizuale şi orbire
    - o direct şi indirect: sindrom Foster-Kennedy cu atrofie optică ispilaterală şi stază papilară controlaterală determinată de compresia unilaterală tumorală
  - ➢ *traumatisme*: compresiune prin hematoame, fragmente osoase
- **inflamaţii:**
  - ➢ *papilita nervului optic* cu edem papilar şi marcată diminuare a acuităţii vizuale, dureri oculare şi la mişcarea globilor oculari
  - ➢ *nevrita retrobulbară* (→p.117): asemănător papilitei, dar cu aspect normal al papilelor ("pacientul nu vede nimic, medicul nu vede nimic")
  - ➢ *arterita temporală* (→ p. 70): amauroză unilaterală, pacienţi mai vârstnici

Tablou clinic

- **deficite acute de acuitate vizuală şi câmp vizual** care sunt conştientizate de către pacient frecvent dar neclar ca tulburări generale ale vederii
- **deficite lent progresive** care nu devin evidente timp îndelungat
- rareori dureri oculare sau cefalee frontală

Examinare

- **examinarea acuităţii vizuale:**
  - ➢ *cantitativ*: cu optotipul (cifre, litere, inele Landolt, test E-Snellen, imagini), în plus evaluarea anomaliilor de refracţie cu ajutorul ochelarilor folosiţi în mod uzual
  - ➢ *semicantitativ* (în cazul tulburării evidente de acuitate vizuală): citirea titlurilor de ziar, numărarea degetelor, verificarea perceperii luminii
- **verificarea câmpului vizual**: monocular şi binocular; verificarea celor patru cadrane ale câmpului vizual prin mişcări laterale ale degetelor, separat şi cu două degete simultan (întindere, lipsă)
- **examenul fundului de ochi** cu oftalmoscopul:
  - ➢ *anomalii de refracţie* estimate de pacient şi de către medic
  - ➢ pacientul va fixa un punct îndepărtat
  - ➢ *nu se va folosi nici un midriatic* (importanţa diagnostică a diametrului pupilar şi a reflexelor pupilare)
  - ➢ *evaluare*: delimitarea periferică şi proeminenţa papilei, vase peripapilare, hemoragii; estimarea proeminenţei papilelor în dioptrii

Diagnostic suplimentar

- **sonografie Doppler**: modificări aterosclerotice ale arterei carotide şi oftalmice
- **EEG**: constatarea focarelor în caz de ischemie sau leziuni compresive prin tumori
- **CT-cranian**: fracturi, tumori
- **IRM-cranian**: tumori, inflamaţii
- **diagnostic oftalmologic**: acuitate vizuală, campimetrie, fund de ochi
- **angiografie cerebrală** în caz de anevrism şi pentru examinarea A. carotide interne şi A. oftalmice în teritoriul distal

Diagnostic diferenţial

- **tulburări de acuitate vizuală:**
  - ➢ *pierdere acută unilaterală de acuitate vizuală (amauroză)* în cazul obstrucţiei arterei şi venei centrale a retinei, ocluzia carotidei interne, traumatisme (fractură de canal optic), arterite craniene (p. 70)
  - ➢ *pierdere acută bilaterală de acuitate vizuală*:

- sindrom bazilar de vârf (p. 50) sau atac ischemic unilateral posterior instalat după alt accident situat simetric controlateral, uneori asociat cu anosognosie vizuală (tulburări de conştientizare a orbirii = sindrom Anton)
- ischemie bilaterală a retinei în cazul sindromului de crosă aortică
- decomprimare bruscă a unei hidrocefalii

➢ *pierdere subacută de acuitate vizuală*: nevrită retrobulbară, papilită, anemie, intoxicaţie cu alcool metilic, ambliopie provocată de alcool/tutun, tumori, anevrisme carotidiene

- **deficite ale câmpului vizual**:

➢ *hemianopsie bitemporală* în cazul lezării fibrelor încrucişate provenind de la retina nazală spre chiasma (tumoră de hipofiză, craniofaringiom)
➢ hemianopsie omonimă prin leziuni ale tractului optic
➢ *hemianopsie în cadran superior* prin lezarea radiaţiilor optice laterale în lobul temporal
➢ *hemianopsie în cadran inferior* prin lezarea radiaţiilor optice mediale

- **modificări ale papilelor**:

➢ *papilă de stază*:
- cauze: tumori (în 70-80% din cazurile cu stază papilară, apare mai frecvent la pacientul tânăr cu tumoră cerebrală, pseudotumoră cerebrală [p. 205]), inflamaţii (abces cerebral, tuberculoză, meningită, encefalită), hemoragie subdurală, hidrocefalie internă
- clinic: iniţial lipsa tulburărilor de vedere, creşterea petei oarbe corespunzător edemului peripapilar, tulburări de vedere abia în stadii tardive de atrofie; în cazul persistenţei stazei este proeminenţa mai mare de 3 dioptrii
- patogeneză: exercitarea hipertensiunii intracraniene asupra tecilor nervului optic

➢ *papilita*: agravarea rapidă a acuităţii vizuale până la orbire tranzitorie, cu senzaţie de presiune retrobulbară (accentuată la presiunea exercitată asupra globului ocular şi la mişcările acestuia), papile eritematoase, cu contur şters, prominente cu 1 până la maxim 3 dioptrii; în caz de persistenţă a stazei apare atrofia

➢ *nevrita retrobulbară*:
- cauze: SM (p. 113), inflamaţii sinusale, infecţii sistemice, diabet, tumori maligne; intoxicaţie cu ethambutol, alcool metilic sau tutun prost fermentat (intoxicaţie cu cyanid prin fumat)
- clinic: în stadiul acut aspect neconcludent al papilelor; deficite determinate prin afectarea fibrelor centrale maculopapilare, atrofia temporală devine vizibilă abia după 2 săptămâni; de cele mai multe ori atac unilateral; atac bilateral în caz de neuropatie retrobulbară cronică (ambliopie prin tutun/alcool, ambliopie de intoxicaţie care determină atrofia temporală precoce)

➢ *retinopatie în caz de hipertensiune arterială malignă*: artere lucioase, îngustate cu hemoragii şi exsudate

➢ *obstrucţia venelor centrale*: hemoragii radiare masive în jurul papilei, vene dilatate şi plicaturate

➢ *neuropatie ischemică aterosclerotică*: în cazul localizării infarctului nervului optic în apropierea papilei se constată edem şi hemoragii, în cazul localizării axiale scotom central şi mici modificări cu atrofie descendentă după 2 săptămâni; scăderea vederii instalată rapid cu evoluţie spre orbire

➢ *plăci papilare*: depuneri rotunde de hialin ce determină o neclaritate a marginilor papilelor; pot fi congenitale sau se pot datora bolilor cronice ale nervului optic; nu afectează important acuitatea vizuală

- **halucinaţii vizuale în câmpul hemianopsic** în caz de atac recent
- **tulburări de sensibilitate pentru culori**: disctromatopsie roşu-verde (congenitală şi în cazul ambliopiei la tutun/alcool), vedere în galben în caz de intoxicaţie cu digitală

Terapie

- **în ischemie**: tromboliză locală cu rtPA (*recombinant tissue plasminogen activator*) în cazul obstrucţiei recente a arterelor centrale, medicaţie antiagregantă trombocitară (acid acetilsalicilic 250 mg/zi), la nevoie intervenţie pe carotidă, anticoagulante (p. 391)
- **în leziuni prin compresiune**: îndepărtarea tumorii, steroizi, de ex. dexamethason (Fortecortin®) 16-24 mg/zi)
- **în arterita temporală**: → p. 70

2.21.0.3. *Pareza de nerv oculomotor comun (III)*

Anatomie

- **componenta motorie**:

➢ *complex nuclear* paramedian situat în mezencefal ce asigură inervarea M. drept medial, ipsilateral, M. drept inferior şi M. oblic inferior, M. drept superior controlateral şi pentru M. ridicător al pleoapei

➢ *traseu central* împreună cu fibrele parasimpatice (vezi mai jos) prin mezencefal către partea ventrală

➢ *origine aparentă* în trunchiul cerebral ca N. oculomotor în fosa interpedunculară laterală → pe lângă A. bazilară şi între A. cerebeloasă superioară şi A. cerebrală posterioară → sinus cavernos → fisura orbitală superioară → orbită

- **componentă parasimpatică**: nucleu Edinger-Westphal → urmează traseul N. oculomotor spre ganglionul ciliar → fibre postganglionare spre muşchii oculari intrinseci (M. ciliar, M. sfincter pupilar)

Etiologie

- **afectarea muşchilor oculari extrinseci**: ischemie (se asociază frecvent cu dureri, prognostic bun), diabet
- **afectarea muşchilor oculari intrinseci**: compresiune (fibrele parasimpatice se situează pe partea externă a nervului, de aceea sunt afectate în special prin compresiune), de ex. midriază unilaterală în cazul compresiunii incipiente a trunchiului cerebral
- **afectarea muşchilor oculari intrinseci şi extrinseci**: compresiune majoră sau ischemie

Etiologie în funcţie de topografia leziunii

- **leziuni nucleare**: hipoplazie congenitală, infarct (sindrom Nothnagel, Benedikt, Weber → p. 33)
- **leziuni de trunchi cerebral** (teritorial): boli vasculare, tumori
- **subarahnoidian**: anevrism (A. cerebrală posterioară, rareori A. bazilară) (p. 64), meningită, infarct, tumoră, complicaţii în cazul intervenţiilor neurochirurgicale
- **fanta tentoriului**: herniere subtentorială (p. 346), pseudotumoră cerebrală (p. 205), traumatisme
- **sinus cavernos, fisura orbitală superioară**: anevrisme, fistule, tromboze, tumori (hiperplazie, menigiom, carcinom nasofaringian, metastaze), multinevrite (în corelaţie cu diabet, HTA), sinuzită, herpes zoster, sindrom Tolos Hunt (p. 320)
- **orbita**: traumatisme
- **localizări neclare**: mononucleoză infecţioasă şi alte infecţii virale, migrenă, după imunizare

Tablou clinic: devierea globului ocular spre exterior şi inferior, ptoză, midriază (fără reacţie pupilară la lumină sau convergenţă)

Examinare (N. III, IV, VI)

- privire dirijată la distanţă, atenţie la paralelismul axelor oculare, respectiv strabism
- urmărire lentă cu privirea (baghete) în direcţie orizontală, verticală şi oblică până la poziţiile extreme ale ochilor; se menţin un timp poziţiile extreme şi se observă nistagmusul direcţional
- **strabism congenital**: fără modificarea poziţiei defectuoase, de cele mai multe ori fără diplopie, la verificarea monoculară fără limitări importante ale mişcărilor
- **strabism "paralitic" şi pareză recentă a muşchilor oculari**: diplopie, creşterea distanţei dintre imagini la privirea în direcţia de acţiune a muşchiului paretic
- **identificarea muşchiului paretic** (fig. 13):

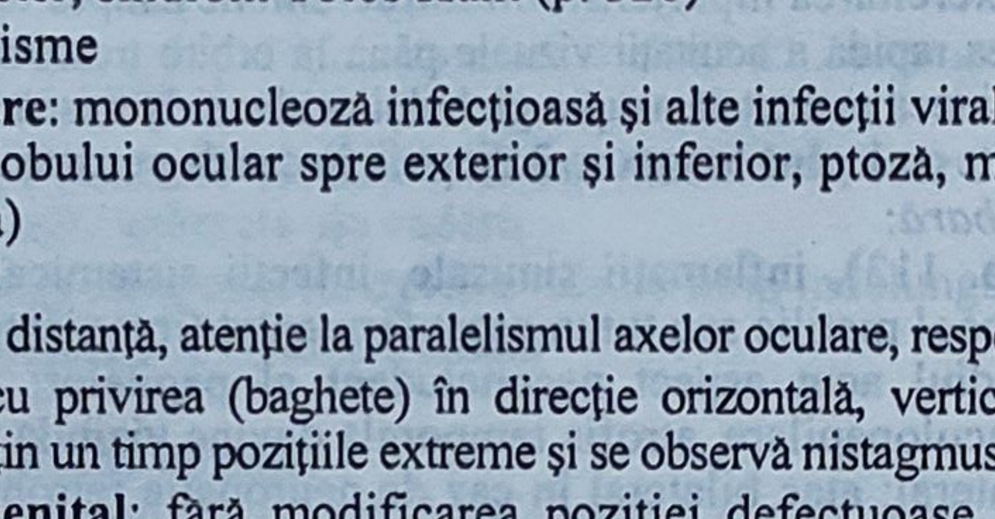

Fig. 13.

➢ *cu sursă de lumină*: poziţia reflexului corneean la fixarea unei surse luminoase punctiforme cât mai îndepărtate posibil; observare directă a devierii globului ocular: că imaginea oglindită în ochiul paretic deviază din mijlocul pupilei

➢ *cu test de acoperire*: se acoperă consecutiv un ochi, apoi celălalt; dacă pacientul semnalizează dispariţia imaginii duble aflate în continuare în exterior, a fost acoperit ochiul paretic

➢ *cu baghete*: în cazul mişcării orizontale a baghetei ţinute vertical şi la mişcări verticale ţinută orizontal; aşezarea în poziţie extremă în care imaginile duble se despart maximal (= direcţia de tracţiune a muşchiului paretic)

➢ *cu ochelari roşu-verde*: prin folosirea unei surse de lumină vizibilă prin ochelari roşu-verde în cazul unei suprapuneri suficiente pacientul vede o lumină galbenă şi în cazul suprapunerii incomplete separat o lumină roşie şi una verde

- în pareze ale M. drept lateral imaginile sunt raportate la ochelari, neîncrucişate, iar în pareze ale M. drept medial sunt încrucişate (vezi fig. 13)
- în pareze pe verticală, imaginea situată în exterior (sus în cazul privirii în sus şi jos în cazul privirii coborâte) exclude ochiul paretic

Diagnostic suplimentar

- **radiografie craniană, CT sau IRM**: traumatisme, tumori, cauze vasculare
- **examinare LCR** (p. 389): boli inflamatorii
- **angiografie cerebrală**: anevrism (p. 64)

Diagnostic diferenţial al oftalmoplegiei externe (cu ptoză)

- **pareze ale muşchilor oculari** în lezarea nervilor cranienii III, IV şi VI (vezi mai sus)
- **distrofie musculară oculofaringeală**: autosomal, dominant, cu predilecţie la familii canadiene de origine franceză
- **distrofie miotonică**: ptoză deosebit de frecventă, alte tulburări oculomotorii (diminuarea sacadelor, mişcări sacadate de urmărire cu privirea) cel mai adesea subclinic
- **miastenia gravis** (→ p. 298): ptoză progresivă în funcţie de ora zilei şi de solicitări, frecvent bilateral, diplopie până la oftalmoplegie completă
- **sindrom Lambert-Eaton** (→ p. 123): muşchii oculari de regulă puţin implicaţi
- **miopatie oculară distiroidiană**: poate lipsi exoftalmia; miopatie fibroasă restrictivă, este afectat cu precădere M. drept inferior; în cazul ridicării pleoapei la privirea laterală, în anumite cazuri sunt vizibile vase îngroşate şi muşchi fibrozaţi
  - ➢ *diagnostic suplimentar*: funcţia glandei tiroide, examinarea orbitei în CT (muşchi hipertrofici)
  - ➢ *terapie*: substituenţi de hormoni
  - ➢ *prognostic* frecvent bun cu remisiune după luni şi ani
- **miozita oculară**: pareze dureroase ale muşchilor oculari (frecvent numai un muşchi) cu hiperemie scleral, ptoză, mai ales la boli reumatice; hipertrofia muşchilor oculari în examen CT orbitar
- **sindrom Miller Fisher** (→ p. 252): oftalmoplegie externă bilaterală eventual completă rapid apărută (muşchii oculari intrinseci mai puţin atinşi), suplimentar ataxie şi areflexie
- **participarea nervilor cranieni în cazul sindromului Guillain-Barré** (p. 250): pareze ale muşchilor oculari (frecvent începând cu ptoză), pareză facială

Terapie: tratamentul afecţiunii de bază, frecvent vindecare în decurs de mai multe luni; în cazul persistenţei se impune utilizarea ochelarilor prismatici, la nevoie corecţie chirurgicală

2.21.0.4. *Pareza nervului trohlear (IV)*

Anatomie

- **componenta motorie** pentru M. oblic superior controlateral în pedunculul cerebral, sub nucleul oculomotorului comun, la nivelul coliculilor inferiori
- **originea aparentă** dorsală sub relieful tuberculilor cvadrigemeni cu încrucişare în "Velum medullare superior", ocolind trunchiul cerebral spre partea ventrală, împreună cu N. III → sinus cavernos → fisura orbitală superioară → orbită → inervaţia M. oblic superior

Etiologie în funcţie de locul leziunii

- **nuclear şi intranevraxial**: aplazie, hemoragie mezencefalică sau infarct, traumatism, demielinizare, complicaţie după intervenţii neurochirurgicale
- **periferic**: cel mai frecvent traumatic, mai multe vezi N. oculomotor

Tablou clinic

- **funcţia principală** a M. oblic superior este coborârea globului ocular în adducţie (fig. 13)
- **devierea globului ocular** intern şi superior (ca poziţie primară), diplopie oblică
- **poziţie compensatorie a capului** cu dirijarea ochiului paretic în cadranul temporal superior (înclinarea capului şi rotirea lui spre partea sănătoasă, coborârea bărbiei)
- poziţie mai ridicată a ochiului paretic la înclinarea capului spre partea paretică (fenomen Bielschow)

Examinare și diagnostic suplimentar → N. oculomotor (p. 272)
Diagnostic diferențial în cazul parezei combinate a mușchilor oculari → N. oculomotor (p. 272)

2.21.0.5. *Pareza de nerv abducens (VI)*

Anatomie: componentă motorie pentru M. drept lateral ipsilateral, se află dorsal în puntea inferioară, cu origine aparentă în șanțul ponto-bulbar ventral, traseu comun cu nervii cranieni III, IV și VI prin sinusul cavernos și fisura orbitală superioară
Etiologie: în funcție de locul leziunii

- **nuclear**: sindrom Moebius (pareză orizontală a privirii, diplegie facială), sindrom Duane (adducție, abducție sau ambele, precum și retracția globului ocular cu îngustarea fantei palpebrale), alte paralizii congenitale, infarct (sindrom Foville cu hemipareză controlaterală), tumori (gliom pontin, tumori cerebeloase), encefalopatie Wernicke (p. 221)
- **trunchiul cerebral** (teritorial): infarct, demielinizare, tumoră
- **periferic**: frecvent neclarificat; neoplasme, în continuare vezi N. oculomotor

Tablou clinic: devierea globului ocular paretic intern, rotirea capului spre partea parezei, diplopie orizontală (fig. 2)
Examinare și diagnostic suplimentar → N. oculomotor (p. 272)
Diagnostic diferențial în pareze combinate ale mușchilor oculari → N. oculomotor (p. 272)
Tulburări pupilare → p. 307

2.21.0.6. *Oftalmopatie endocrină*

Boli cauzatoare: hipertiroidie, boala Basedow
Tablou clinic: exoftalmie, oftalmoplegie, edem al pleoapei, închiderea mai rară a pleoapei (semn Stellwag), bandă scleralã vizibilă la privirea anterioară (semn Dalrymple), rămânerea în urmă a pleoapei superioare la coborârea privirii (semn Graefe)
Prognostic: evoluție frecvent favorabilă, independent de hipertiroidie se ajunge la remisia simptomelor

2.21.0.7. *Patologia nervului trigemen (V)*

Anatomie

- **N. oftalmic (V1)**:
  - ➢ *sensibilitatea pielii* regiunii frontale, orbitare, intersprâncenare, conjuctivei și corneei
  - ➢ *preluarea fibrelor secretorii* pentru glandele lacrimale prin nervul intermediar
  - ➢ *desprinderea fibrelor simpatice* pe care le primește de la ganglionul ciliar pentru M. tarsal (al 2-lea ridicător al pleoapei) și M. orbital (ptoză, enoftalmie în caz de sindrom Horner)
- **N. maxilar (V2)**:
  - ➢ *sensibilitatea tegumentelor* regiunii infraorbitare, buzei superioare, piramidei nazale, reg. temporale anterioare, arcada dentoalveoloară superioară și mucoasei bolții palatine, mucoasei jugale
- **N. mandibular (V3)**:
  - ➢ sensibilitatea tegumentelor buzei inferioare, regiunii mentoniere, geniomaseterine, temporale, fibre senzitive pentru limbă, planșeul bucal, arcada dentoalveolară inferioară
  - ➢ *desprinderea fibrelor gustative* din N. lingual → coarda timpanului
  - ➢ *fibre motorii* pentru M. maseter, temporal, pterigoidieni, burta anterioară a digastricului, milohioidian

Etiologie

- **leziune periferică**: fracturi craniene, meningită, tumori (neurinom de trigemen, neoplasme laringiene, anevrisme, sindroame de sinus cavernos, polinevrită craniană, diabet, SM, colagenoze, boală Boeck, sinuzite, afecțiuni dentare/incluzii dentare, intoxicații (tricloretilen, stilbamidin, allopurinol)
- **leziune centrală**: procese vasculare, tumori, encefalite, SM, lues, amiloidoză, sarcoidoză, siringobulbie, impresiune bazilară

Tablou clinic

- **tulburări de sensibilitate** corespunzător regiunii de distribuție, eventual parestezii
- **cheratită neuroparalitică**: tulburări trofice prin implicarea trigemenului ca urmare a leziunii V1 cu tulburări de sensibilitate și tulburări trofice, boli centrale ale corneei
  - ➢ *DD*: pareza facială conduce la cheratită prin lagoftalmie cu interesarea marginii inferioare a corneei, manifestându-se uneori cu durere permanentă
- **nevralgia trigeminală** (p. 318)

Examinare: reflex cornean, sensibilitate, motricitate (M. maseter, M. temporal bilateral, observarea simetriei la deschiderea lentă a cavităţii bucale cu deplasarea spre partea paretică a mandibulei în cazul parezei unilaterale de M. pterigoidian lateral)

Diagnostic suplimentar

- **diagnostic topografic**: PES trigeminal, EMG, reflexe ale trunchiului cerebral (reflex al privirii, reflex maseterin, reflex maseterin inhibitor)
- **evidenţierea cauzelor**: Roentgen, CT- cranian, examinare ORL, stomatologică

Terapie: Tratamentul afecţiunii de bază

2.21.0.8. *Spasmul hemimasticator*

Boli asociate: hemiatrofia facială

Fiziopatologie: fenomen iritativ prin ansă vasculară

Tablou clinic: contracţii fazice (cu precădere M. maseter) şi/sau tonice (cu precădere M. temporal) ale musculaturii masticatorii, diminuate prin deschiderea voluntară a gurii

Terapie: carbamazepin, fenitoin, toxina botulinică

2.21.0.9. *Pareza nervului facial*

Anatomie

- **nucleul motor este localizat în punte**
- **în interiorul trunchiului cerebral** nervul ocoleşte nucleul nervului abducens (cotul intern al facialului), înainte de părăsirea trunchiului cerebral, asociindu-se cu nervul intermediar
- **intră în stânca temporalului** împreună cu N. acustico-vestibular
- **traiectul osos** prin cele trei segmente ale canalului facial (labirintic, timpanic, mastoidian)
- **ieşire** prin gaura stilomastoidiană, divizare în ramuri motorii cu inervarea musculaturii mimicii faciale, M. pielosul gâtului, M. stilohioidian şi M. digastric (burta posterioară)
- **particularităţi anatomice**, indicaţii asupra locului leziunii pe traseul nervilor periferici:

Nerv	Locul ieşirii/intrării	Funcţie
N. pietros mare (N. intermediar)	Ganglion geniculat Labirintic	Fibre secretorii pentru glandele lacrimale şi nazale
N. stapedian (N. facial)	Timpanic	M. stapedius (la deficit) (hiperacuzie)
Coarda timpanului (N. intermediar)	Mastoidian	Fibre secretorii pentru gl. sublinguală şi gl. submandibulară, fibre gustative pentru 2/3 anterioare a limbii
N. auricular posterior (motor: N. facial, senzitiv: N. intermediar)	Sub foramenul stilomastoidian	M. auricular posterior, sensibilitate în canalul auditiv

Tipuri de paralizii

- **centrale**: contracţia muşchilor frontali intactă şi închiderea ochilor completă, deoarece inervaţia supranucleară a ramurii pentru muşchii frontali este biemisferică; nu apare practic niciodată izolat, ocazional coparticiparea membrului superior poate fi discretă
- **periferice**: paralizie/pareză a ramurii frontale, fenomen Bell vezi mai jos, eventual hiperacuzie sau tulburări de gust; nucleare, leziuni în regiunea nucleului pontin (tumorale, vasculare, inflamatorii), se asociază cu o pareză de abducens şi o hemipareză încrucişată (sindrom Foville, sindrom Millard-Gubler)

2.21.0.10. *Pareză facială periferică*

Etiologie

- **pareză facială idiopatică** vezi mai jos
- **zoster otic**: afectarea ganglionului geniculat al N. intermediar, interesarea secundară a N. facial; tablou clinic ca în pareza facială idiopatică, dar mai frecvent hipoacuzie şi tulburări de gust; suplimentar vezicule herpetice în canalul auditiv extern (N. intermediar) (→ p. 81)
- **neuroborelioză (p. 98)**: ocazional debut cu pareză facială unilaterală; adesea confirmare electrofiziologică (stimulare magnetică) a unei leziuni subclinice controlaterale; 50% dintre pacienţi dezvoltă o pareză facială bilaterală
  - ➢ *teraple*: ca neuroborrelioză, eventual suplimentar prednisolon 1-1,5 mg/kg corp timp de 1-2 săptămâni
  - ➢ *prognostic*: favorabil, foarte rar vindecare cu deficite

- **poliradiculita craniană, sindrom Guillain-Barré (p. 250), sindrom Miller-Fisher (p. 252)**; rareori clinic unilateral; aproape totdeauna se identifică aspecte neuronografice patologice faciale contralaterale
  - ➢ *prognostic*: favorabil
- **pareze faciale traumatice**: fracturi transversale ale stâncii temporalului (50% cu pareze faciale), fracturi longitudinale ale stâncii temporalului (20% cu pareze faciale); pareze precoce (urmări directe ale traumatismelor), pareze tardive (hematom, edem)
  - ➢ *prognostic*: hotărâtor este gradul parezei, mai puţin direcţia fracturii sau momentul parezei; clinic parezele incomplete au un prognostic spontan bun
  - ➢ *terapie*: în parezele precoce complete (eventual cu dislocare osoasă) decompresia chirurgicală precoce este indicată în situaţii particulare, în rest terapie conservatoare cu steroizi (de ex. 100-150 mg prednisolon timp de 2 săptămâni, apoi se reduc dozele)
    - o în cazul absenţei reinervării, după 12 luni neuroliză chirurgicală
    - o în vindecările incomplete eventual chirurgie plastică; anastomoze N. XII → N. VII, translocaţia unui fragment de mușchi maseter pe musculatura feţei, transfer muscular (de ex. plastie de M. gracilis)
- **pareze faciale în cazul proceselor tumorale**:
  - ➢ *tumori ale unghiului ponto-cerebelos*:
    - o cauze: cel mai adesea neurinom acustic, mai rar meningeom sau lipom
    - o tablou clinic: debut insidios sau subacut; pareza facială este rareori un simptom primar; o tulburare auditivă premergătoare şi tinitusul nu clarifică etiologia; simptome asociate: vertij, nistagmus, tulburări de mers, eventual leziune de trigemen
    - o terapie: operaţie; calea de acces cu lezarea iatrogenă minimă a facialului (cca 20-40% pareze faciale permanente) este încă neclară; accesul translabirintic pe cât posibil cu protejarea facialului conduce totuşi la distrugerea organului auditiv şi de echilibru (în cazul unei tulburări auditive preexistente majore sau complete nu este de aşteptat nici o lezare suplimentară de durată)
  - ➢ *tumori ale glandelor parotide*: debut insidios; mai ales în cazul unor tumori maligne sau cu potenţial de malignizare, pareză progresivă; în cazul intervenţiilor chirurgicale frecvent nervul nu poate fi conservat
- **alte cauze [373]**:
  - ➢ *mastoidite, otite medii*: eventual cu colesteatom, în acest caz prognostic mai grav
  - ➢ *meningită bacteriană sau tuberculoasă* (p. 96)
  - ➢ *sindrom Moebius*; aplazie nucleară congenitală cu pareză facială bilaterală şi pareză de abducens; variante: pareză facială bilaterală izolată, respectiv aplazii nucleare motorii ale nervilor cranieni III-XII
  - ➢ *sarcoidoză* (p. 110) cu sindrom Heerfordt (tumefierea feţei cu parotidită, uveită, adeseori pareză facială bilaterală); pareză facială prin inflamaţie granulomatoasă în porţiunea proximală a nervilor după ieşirea din trunchiul cerebral (stimularea magnetică canaliculară este normală în pareza incipientă); terapie: steroizi
  - ➢ *sindrom Melkersson-Rosenthal*: tumefierea feţei, în special zona gurii (cheilita granulomatoasă), limbă scrotală (plicaturată), pareze faciale recidivante adeseori bilaterale deja de la vârsta copilăriei şi adolescenţei, se pare cu transmisie genetică; terapie: steroizi

Tablou clinic

- **deficite motorii**: pliuri frontale persistente, dispariţia şanţului naso-labial şi căderea comisurii bucale
- **fenomen Bell**: la încercarea de a închide ochii se constată ridicarea globului ocular cu evidenţierea sclerei din cauza lagoftalmiei
- **semnul genelor**: la închiderea ochilor genele sunt mai lungi pe partea paretică
- **semne asociate**: tulburări ale gustului, hiperacuzie, perturbări ale secreţiei lacrimale
- **simptome tardive**: sincinezii (mişcări patologice), contracturi, lacrimi de crocodil (la masticaţie prin direcţionarea accidentală a fibrelor glandelor salivare în glandele lacrimale se produce lăcrimare în loc de secreţie salivară, se bănuieşte o inervaţie defectuoasă sau transfer efaptic al excitaţiei între fibrele N. coarda timpanului şi N. auriculotemporal

Diagnostic suplimentar: vezi mai jos la → pareză facială idiopatică

2.21.0.11. *Pareză facială idiopatică (Paralizie Bell)*

Epidemiologie: cea mai frecventă cauză (> 2/3 dintre toate parezele faciale); incidenţă cca 20-25/100.000/an

Factori predispozanţi: infecţie gripală în antecedente, curenţi reci de aer, diabet zaharat, hipertensiune, sarcină

Tablou clinic: practic totdeauna unilateral; dureri prodromale retroauriculare (50%), tulburări gustative în 2/3 anterioare ale limbii (35%), hiperacuzie (10%); 30-50% dezvoltă o pareză completă,

ocazional tulburări de sensibilitate ale feței de regulă ca urmare a unei inervații musculare modificate și nu ca semn al unei participări de trigeminale

Examinare: musculatura mimicii, verificarea gustului și auzului, se caută erupții în pavilionul urechii și în canalul auditiv extern din cauza DD cu zona zoster otică (totdeauna se efectuează examen otoscopic!), eventual testul Schirmer

Diagnostic suplimentar

- **neurografie facială [242, 529, 703] (→p. 384)**:
  - ➢ *mai ales la debutul bolii* în cazul stimulării magnetice canaliculare se evidențiază o hipoexcitabilitate a N. facial ; la debutul bolii stimulii electrici sunt încă normali la mastoidă
  - ➢ *cu apariția degenerării walleriene* după 3-7 zile; la stimularea electrică a mastoidei reducerea potențialului însumat motor prin comparație cu partea controlaterală, este corespunzătoare gravității leziunii axonale; estimare prognostică la 12 zile după debutul bolii;
    - o reducere la > 10-20% → prognostic favorabil
    - o reducere la < 5%, ocazional încă remisiune bună, dar destul de frecvent vindecarea este incompletă [187, 496]
  - ➢ *delimitarea parezei faciale idiopatice față de alte forme*: împotriva unei pareze faciale idiopatice pledează
    - o excitabilitate canaliculară ipsilaterală normală și
    - o constatări patologice pe partea clinic sănătoasă (→ alte clarificări prin examinarea LCR)
- **serologia pentru borrelia**, deoarece nu poate fi delimitată nici clinic, nici electrofiziologic o neuroborrelioză monosimptomatică (p. 98)

Terapie

- **prednisolon**: nu se va exagera eficacitatea, se pare că tratamentul precoce are un efect favorabil [739]
  - ➢ *dozare*: 1-1,5 mg/kg corp p.o. timp de 7 zile (frecvent 100 mg/zi), apoi se reduce la fiecare 2 zile cu 25 mg; asociere în cazul zoster otic cu aciclovir !
  - ➢ *terapia precoce este importantă*, începutul tratamentului în a 2-a săptămână se recomandă numai în cazul unei agravări secundare
  - ➢ *contraindicații*: pacienți cu imunosupresie (HIV, tumori maligne)
- **profilaxia ulcerației corneei**: unguente oftalmice, clapetă oculară de silicon, pansament cu sticlă de ceas, în cazul parezelor grave cu leziune axonală manifestă, eventual implant de aur în pleoapa superioară, la nevoie pansament de protecție în caz de lagoftalmie persistentă
- **gimnastică medicală** a musculaturii mimice
  - ➢ ATENȚIE: electroterapia nu este recomandabilă, deoarece este ineficace; eventual chiar stimulează inervația defectuoasă și apariția sincineziilor
- **la sincinezii grave** eventual toxină botulinică

Evoluție: remisiune incipientă în 4-6 săptămâni (85%), vindecări defectuoase (10-15%), recidive rareori (< 5%)

2.21.0.12. *Hemispasmul facial*

Etiologie

- **compresia N. facial proximal în imediata apropiere a trunchiului cerebral:**
  - ➢ *prin artere sau vene*: 90%
    - o artera cerebeloasă postero-inferioară (ACPI): 40%
    - o artera cerebeloasă antero-inferioară (ACAI): 20%
  - ➢ *prin malformații-AV, anevrisme, chisturi arahnoidiene sau tumori (neurinom de acustic, lipom, gliom al trunchiului cerebral)* 2-5%
- **scleroză multiplă** (rareori)

Fiziopatologie: compresie cronică a nervilor → difuzie efaptică a excitației; posibil modificări suplimentare secundare în nucleul N. facial cu hiperexcitabilitate nucleară

Factori predispozanți: M: F = 1: 2, vârstă mijlocie

Tablou clinic: spasme tonice și sincrone avansate ale musculaturii inervate de nervul facial; debut prin contracții în M. orbicular al pleoapelor (blefarospasm incipient unilateral); în stadii avansate pielosul gâtului este antrenat; rareori discret *signe de cils*

Diagnostic suplimentar

- **neurografie a ramurii faciale**: constatare patognomonică cu dovada așa-numitelor răspunsuri indirecte (efaptice) prin stimularea ramului temporal, respectiv mandibular al N. facial și preluarea prin M. mentonier, respectiv M. orbicular al ochiului
- **EMG**: descărcare spontană, sincronă în mai mulți mușchi
- **IRM sau CT cu/fără substanță de contrast** este totdeauna indicat pentru excluderea unui proces compresiv sau a unei malformații arteriovenoase

Terapie

- **toxina botulinică**: terapie de primă alegere; efect favorabil fără riscuri în peste 80% din cazuri; răspunsul efaptic prin stimuli inițiați din M. orbicularul ochiului nu se confirmă [240]; reinjectările se fac în mod obișnuit la 16-20 săptămâni
- **decompresiune vasculară a N. facial (operație Jannetta)**: intervenție chirurgicală extinsă
  - *indicație*: existența unei leziuni axonale semnificative și confirmare angiografică (eventual MR-angiografic) a compresiunii prin buclă vasculară compresivă
  - *complicații*: lezarea ireversibilă a N. acustico-vestibular, pareză facială; posibile recidive
- **carbamazepin**: inițial eficace; dozaj treptat 600-1200 mg/zi; de regulă diminuă eficacitatea

2.21.0.13. *Miokimia facială*

Cauze: scleroză multiplă, tumori ale trunchiului cerebral, poliradiculită craniană
Fiziopatologie: este posibilă apariția prin leziuni cronice ale traiectului nervului (→p. 19)
Tablou clinic: unde contractile, vermiforme ale musculaturii faciale unilaterale, persistente în somn
Diagnostic suplimentar

- **EMG**: constatare tipică de descărcări repetitive și grupate (dublete, multiplete) spre deosebire de spasmul hemifacial fără o sincronizare EMG în mușchi diferiți

Terapie de cele mai multe ori nu este necesară, eventual încercare cu carbamazepin

2.21.0.14. *Leziunea nervului acustico-vestibular (VIII)*

Anatomie

- **N. cohlear**: organ Corti → Ganglion spiral → meatul acustic intern și unghiul ponto-cerebelos → bulb → Nuclei cohleari → cu precădere proiecție încrucișată în lemmiscusul lateral spre corpl geniculat lateral, în paralel și în colicului inferior → cale auditivă situată posterior în capsula internă → girus temporal (Aria 41 în lobul temporal superior); din cauza proiecției cu distribuție bilaterală leziunile căii auditive deasupra nucleului auditiv conduc rareori la tulburări clinic evidente
- **N. vestibular**: canale semicirculare și sistem otolitic → meatul acustic intern → intrare în trunchiul cerebral pontin caudal → complex nuclear vestibular → dirijare prin:
  - proiecții vestibulo-spinale spre motoneuroni și interneuroni în măduva spinării (reglare reflexă a echilibrului)
  - proiecții vestibulo-oculomotorii asupra nucleilor mușchilor oculari (reflex vestibulo-oculomotor, RVO) și spre floculus (suprimarea RVO)
  - proiecții vestibulo-talamo-corticale spre lobul parietal și spre lobul temporal (conștientizarea și controlul mișcării)

Etiologie

- **tulburări auditive**:
  - *diminuarea auzului*: infecții virale (oreion, varicela zoster), cauze vasculare (A. labirintică, A. auditivă), traumatisme (barice și craniene cu ruptura ferestrei rotunde sau ovale, fractură transversală a piramidei); SM (p. 113), tumori ale bazei de craniu, neurinom de acustic (debut prin tinnitus), osteită deformantă Paget, tumoră de glomus-jugular (tinnitus, zgomot sincron cu pulsul), boli metabolice (boala Refsum, boala Niemann-Pick (p. 215), boala Friedreich (p. 159), meningită bazală, lues (p. 100), sindrom Cogan (vasculită cu crize epileptice, neuropatie, tulburări auditive progresive), toxice (aminoglicozide)
  - *tinnitus*: zgomot continuu persistent, regulat (fluierat, foșnit etc.), eventual idiopatic la vârstnici, HIC, tumoră a unghiului ponto-cerebelos, boală Menière
  - *zgomot sincron cu pulsul*: angiom AV, fistulă de sinus cavernos, tumoră glomică, stenoză arterială de vecinătate
- **tulburări de echilibru**: → p. 27

Examinare

- **componenta cohleară**:
  - examinare a tulburărilor grosiere auditive (frecarea degetelor, zgomotul ceasului)
  - *probă Weber*: comparaţie bilaterală a conducerii osoase cu un diapazon de 440 Hz; diapazonul după stimulare se aşează pe linia mediană, pe vertex; "lateralizarea" tonului spre dreapta sau stânga este patologică
    - leziune a urechii medii: → se aude mai tare în urechea bolnavă
    - leziune a urechii interne: → se aude mai încet în urechea bolnavă
  - *probă Rinne*: comparaţie unilaterală a transmisiei aeriene şi osoase; se aşază diapazonul pe mastoidă, până când zgomotul a dispărut, apoi imediat se ţine în apropierea urechii
    - auz normal şi lezare a urechii interne: tonul se aude încă cca 30 s prin transmisia (mai bună) aeriană ("Rinne pozitiv")
    - lezare a urechii medii: tonul se aude mai scurt sau deloc în faţa urechii ("Rinne negativ", transmisia osoasă mai bună decît cea aeriană)
- **componenta vestibulară**: stabilizarea privirii, reglarea echilibrului şi conştientizarea mişcării sunt evaluate la o examinare de rutină prin verificarea motilităţii ochilor (nistagmus, vezi mai sus) şi la verificarea coordonării (probă Romberg; probă de păşire –Unterberger, proba indicaţiei – Barany)

Diagnostic suplimentar

- examinare ORL, audiogramă, potenţiale evocate acustice ale trunchiului cerebral (PEA)
- **probă de poziţionare după Hallpike** (poziţie de decubit a pacientului, cap rotit cu 45° în sus; canalul semicircular posterior orizontal; pentru confirmarea unui nistagmus paroxistic benign de poziţie (p. 26)
- **electronistagmogramă**: confirmarea nistagmusului spontan, testarea reflexului vestibulo-ocular, testare calorică a labirintului de pe aceeaşi parte, indicaţii asupra leziunii trunchiului cerebral prin examinarea urmăririi cu privirea, a sacadelor şi funcţiei de menţinere a privirii
- **sonografie Doppler**: confirmarea stenozelor în sistemul vertebrobazilar
- **IRM craniu/trunchi cerebral**: confirmarea ischemiilor, a tumorilor (de unghi ponto-cerebelos)

2.21.0.15. *Patologia nervului glosofaringian (IX)*

Anatomie

- **generalităţi**: N. glosofaringian, N. intermediar, N. vag şi partea craniană a N. accesor sunt cunoscuţi şi ca sistem vagal: aceşti nervi diferiţi au originea comună în nucleul ambiguu (regiunea nucleară motorie) şi nucleul solitar
- **ieşire** a N. IX şi X împreună cu vena jugulară şi N. XI prin "Foramen jugulare"
- **inervaţie motorie şi senzitivă** a esofagului în porţiunea superioară
- suplimentar fibre gustative pentru treimea posterioară a limbii, fibre senzitive pentru urechea medie şi fibre visceral-aferente de la glomusul carotidian

Etiologie:Fractură de bază de craniu, tromboză de sinus sigmoidian, tumori ale fosei posterioare, anevrisme de A. vertebrală şi bazilară (p. 64), meningită, neuropatii craniene, paralizie bulbară (p. 281), siringobulbie (p. 190), postoperator (pe carotidă, disecţia gâtului, amigdalectomie)

Tablou clinic: pierderea sensibilităţii gustative (aguezie) în treimea posterioară a limbii; lipsa reflexului de fund de gât; anestezie şi analgezie în partea superioară a faringelui, în regiunea amigdalelor şi la rădăcina limbii; uşoară disfagie; ptoza palatului moale pe partea paralizată

Examinare: bolta palatină şi peretele posterior al faringelui în stare de repaus, la pronunţia vocalei *a* → eventuală deplasare a peretelui posterior faringean spre partea sănătoasă (semnul perdelei), absenţa ridicării vălului palatin pe partea paretică; verificarea sensibilităţii palatine şi a peretelui posterior al faringelui

2.21.0.16. *Patologia nervului vag (X)*

Anatomie

- **nucleu**: nucleul ambiguu (nucleu motor) şi solitar (împreună cu N. IX şi partea craniană N. XI)
- **ieşirea** Nn. IX şi X împreună cu vena jugulară şi N. XI prin "Foramen jugulare"
- **inervaţie motorie** a faringelui în porţiunea mijlocie şi inferioară şi a muşchilor laringelui
- **inervaţie senzitivă** a pavilionului urechii şi peretelui posterior al canalului auditiv extern
- **inervaţie vegetativă** pentru torace şi abdomen

Etiologie

- **intracranian**: tumori, hemoragii, tromboze, SM, lues, SLA, siringobulbie, meningită, anevrisme, fractură de bază de craniu până în "Foramen jugulare" (leziune de la N. IX, X, XI = sindrom Siebenmann = sindrom de "Foramen jugular"
- **periferic**: nevrite (alcool, difterie, plumb, arsen), tumori, traumatisme, anevrism al aortei, sindrom Tapia (leziune a N. IX, X, XII prin anevrism extracranian a A. carotide), operație pe tiroidă

Tablou clinic: tulburări de vorbire și deglutiție, disfonie prin pareză a palatului moale, voce bitonală în caz de pareză de recurent, dispnee, tahicardie și aritmie
Examinare: ca la N. glosofaringian
Diagnostic suplimentar

- **examinare ORL**: confirmarea unei pareze de nerv recurent, compresiuni ce perturbă deglutiția
- **diagnostic electrofiziologic al trunchiului cerebral**: confirmarea leziunilor
- **IRM-cranian**: evidențierea compresiunilor sau ischemiilor din teritoriile vasculare ale trunchiului cerebral
- **examen virusologic, examinare de LCR** (p. 389): confirmarea proceselor inflamatorii
- **examen de medicină internă** în cazul parezei de recurent unilaterale (tumori mediastinale/bronhice, anevrism al crosei aortice etc.)

Terapie

- **tratamentul afecțiunii de bază**
- **la paralizie de recurent**: exerciții de vocalizare
- **la paralizie bilaterală de recurent**: adesea traheostomie
- **exerciții de** logopedie

Prognostic: în paralizia unilaterală recurențială normalizarea vorbirii după câteva săptămâni; leziunea bilaterală completă de vag conduce rapid la deces (asfixie prin paralizie laringiană, complicații cardiopulmonare)

2.21.0.17. *Pareza nervului accesor (XI)*

Anatomie

- **rădăcini spinale**: neuroni motori C2-C5 →intrare în craniu prin "Foramen occipitale magnum" → ieșire prin "Foramen jugulare" → M. sternocleidomastoidian și partea superioară a M. trapez
- **rădăcini craniene**: anastomoză cu vagul (unitate funcțională)

Etiologie

- **leziuni intracraniene**: polinevrită craniană, paralizie bulbară progresivă (p. 162)
- **leziuni ale bazei de craniu**: tumori, malformații, fracturi de "Foramen jugulare" (sindrom Siebenmann: leziunea nervilor cranieni IX până la XI), respectiv ale condilului occipital, tumori ale bazei de craniu, anomalii ale joncțiunii craniocervicale
- **leziuni cervicale**: biopsii ale ganglionior limfatici (adesea după desprinderea ramurii către M. sternocleidomastoidians), traumatisme

Tablou clinic: căderea umărului, dislocarea scapulei, rotire limitată a capului (mai ales în poziția culcat), dureri ale centurilor scapulare și limitarea mișcărilor (uneori periartropatie scapulohumerală)
Examinare

- **M. trapez**: ridicarea umărului împotriva rezistenței
- **M. sternocleidomastoidian**: rotirea capului împotriva rezistenței cu palparea mușchiului de pe partea opusă

Diagnostic suplimentar

- **EMG** (p. 369): semne de denervare, potențiale de reinervare

Terapie: gimnastică medicală, neuroliză

2.21.0.18. *Pareza nervului hipoglos (XII)*

Anatomie: motoneuronii se află în nucleul hipoglosului din bulbul rahidian → părăsește trunchiul cerebral între oliva inferioară și piramidă → ieșire din craniu prin canalul hipoglosului → mușchii limbii
Etiologie

- **nucleară**: paralizie bulbară progresivă, siringobulbie, poliomielită, tulburări vasculare
- **periferică**: fractură de bază de craniu, anevrisme, operație pe carotidă, tumori, substanțe toxice (plumb, alcool, arsen, CO)

Tablou clinic

- **leziune unilaterală nucleară sau periferică**: devierea limbii spre partea bolnavă (deplasarea muşchiului intact), eventual uşoară perturbare dizartrică a vorbirii, atrofii şi fasciculaţii; se menţine deglutiţia
- **leziune unilaterală supranucleară**: pareză frustră (reprezentare suplimentară ispilaterală corticală), fără atrofii sau fasciculaţii
- **leziune bilaterală**: vorbire şi deglutiţie evident perturbate (atât în leziunea periferică, cât şi în cea nucleară)

Examinare: inspecţia limbii în cavitatea bucală, observarea atrofiilor sau fasciculaţii; protruzia pe linia mediană, mişcarea spre stânga şi dreapta

Diagnostic suplimentar

- **EMG**: semne de denervare
- **CT/IRM cranian**: excluderea proceselor compresive (parenchim, bază de craniu), confirmarea leziunilor ischemice

Terapie: în leziuni unilaterale nu este necesară, la leziuni bilaterale la nevoie sondă gastrică

2.21.0.19. *Paralizie bulbară*

Leziuni cauzatoare: leziune bilaterală a nucleilor motori ai nervilor cranieni V, VII, IX, X, XII; drept paralizie bulbară progresivă (→p. 162; formă de evoluţie bulbară a SLA) sau condiţionată vascular (microangiopatic; apoi adesea asociată cu semne ale paraliziei pseudobulbare (p. 35)

Simptome: tulburări de deglutiţie (predispoziţie spre asfixie → pericol de aspiraţie), dizartrie ("vorbire bulbară"), tulburări de masticaţie; plâns/râs spasmodic

Examinare: atrofie şi eventual fasciculaţii ale limbii, mobilitate faringo-laringiană limitată sau absentă, reflex maseterin absent

2.21.0.20. *Sindrom de bază de craniu*

Sindrom	Deficit unilateral de nervi cranieni	Alte deficite
Sindrom Foster-Kennedy	II	atrofie ipsilaterală, stază papilară controlaterală
Sindrom medial de aripă sfenoidală	I	+ Exoftalmie + Hemianopsie
Sindrom lateral de aripă sfenoidală	II, III, IV, V1,VI	+Exoftalmie
Sindrom al marginilor clivusului	III	+ Hemianopsie + Hemipareză ipsi / controlaterală
Sindrom de fisură orbitară superioară	III, IV, V1, VI	
Sindrom de sinus cavernos	III, IV, V1, VI	+Exoftalmie
Sindrom Gradenigo (sindrom de vârf de stâncă temporală)	VI, V1 (2,3), VIII (III,IV;VII)	
Sindrom de unghi ponto-cerebelos	VIII, V1/2, VII, V1	(+Hemiataxie)
Sindrom Siebenmann (sindrom Foramen-jugulare)	IX, X, XI	
Sindrom Collet-Siccard	IX-XII	
Sindrom Villaret	IX-XII	+ Sindrom-Horner
Sindrom Garcin	V, XII[1]	

[1]indicaţii diferite, în funcţie de autori

2.22. Miopatii şi boli neuromusculare

F.X. Glocker şi C. Seifert (versiune medicală de Aurora Constantinescu)

2.22.0.1. *Generalităţi*

Bolile prezentate în acest capitol sunt foarte eterogene d.p.d.v. etiologic şi clinic. Cuprind un număr mare de boli ereditare ale musculaturii scheletului. Pe lângă miopatii ereditare există miopatii dobândite precum bolile musculare metabolice, endocrine sau inflamatorii. Comună acestori boli este afectarea musculară cu hipotonie, prin lezarea iniţială a anumitor grupe de muşchi (proximal sau distal), sau prin patologia plăcii neuro-musculare. Simptomatologia clinică poate fi de tip neurogen sau miogen.

Tablou clinic în cazul tipic

- **deficite musculare**, accentuate frecvent proximal (contrar neuropatiilor, la care deficitul predomină distal), adesea simetric, facies miopatic

- **reflexele idio-musculare** pot fi normale, diminuate şi chiar absente când există deficite musculare severe
- fără deficite senzitive evidente
- de cele mai multe ori evoluţie cronică

Grade de deficit motor: Scala MRC (→p. 247)

Diagnostic diferenţiat în funcţie de predominanţa deficitului

- **generalizat**: diferite miopatii congenitale cu anomalii structurale
- **proximal**: distrofie musculară Duchenne (DMD), distrofie musculară Becker (DMB), distrofie de centură a membrelor (debut pelvin), distrofie facio-scapulo-humerală (debut la umăr), afecţiune *central-core*, miopatie cortizonică, miopatie hipotiroidiană, miopatie cronică tireotoxică, miopatie în caz de hiperparatiroidism, polimiozită, dermatomiozită, miozită cu incluziuni, polimialgia reumatică, miopatii metabolice, deficit de vitamina D, miopatii mitocondriale
- **distal**: distrofie miotonică, miozită cu corpusculi incluşi Curschmann-Steinert, forme rare distale ale distrofiei musculare, miopatie nemalinică, boala *central-core*
- **musculatura scapulo-peronieră**: distrofie musculară facio-scapulo-humerală, distrofie scapulo-peronieră (rareori distrofie a centurii membrelor, miopatie nemalinică, boala *central-core*
- **zona capului şi gâtului**:

	Ochi	Faringe	Masticaţie	Gât	Extremităţi
Polimiozită	+	+	+	++	++
Miopatie a muşchilor oculari	++	-	-	-	-
Distrofie oculo-faringiană	+	+	-	-	-
Miastenie formă oculară	++	-	-	-	-
Sindrom Lambert-Eaton	(+)	(+)	(+)	(-)	++
Sindrom Kearns-Sayre	++	+	-	+	(+)
Trichinoză	+	+	+	-	+
Miopatie centronucleară	+	+	+	+	+
Miopatie nemalinică	-	+	-	-	++

- **diafragm**: glicogenoză tip II (→p. 290)

Diagnostic diferenţial în funcţie de alte caracteristici clinice

- **asimetrie**: tipică pentru faza precoce a distrofiei facio-scapulo-humerale, rară în miozite
- **hipertrofie/pseudohipertrofie**: tipul Duchenne şi Becker al distrofiei musculare (gambă, deltoid şi limbă), atrofia centurii membrelor, distrofie facio-scapulo-humerală: miopatie hipotireotoxică, cistircercoză (coapsă, gambă), trichinoză, acromegalie (generalizată), glicogenoză tip II (gambă)
  - ➢ la afectarea M. orbiculari a buzelor se descrie aşa-numita "buză de tapir"
- **durere/crampe**: miopatie: miopatie miotonică proximală, miopatie alcoolică acută, miopatie hipotireotoxică; polimiozite (numai la 15%), colagenoze, polimialgia reumatica, sindrom fibromialgic, deficite mioadenilat-desaminază, deficit xantin-oxidază (ereditar, nivel de acid uric scăzut, valori crescute de xantine), glicogenoză tip V (McArdle) şi VII (Tarui), deficit de carnitin-palmitil-transferază, trichinoză
  - ➢ cauze nemiopatice: numeroase îmbolnăviri ale sistemului nervos periferic (afectarea cornului anterior, polineuropatii), induse de medicamente (de ex. betablocanţi, antagonişti-Ca^{++}, antiaritmice), crampe musculare după solicitare fizică, crampe idiopatice
- **cardiomiopatie (CMP)**: Duchenne (CMP dilatativă), Becker-Kiener (frecvent nemanifestă clinic), Emery-Dreifuss (CMP cu tulburări de conducere), distrofie a centurilor membrelor (rareori), miopatie centronucleară (în cazul formei x recesive), distrofie miotonică Curschmann-Steinert (rareori, mai frecvent tulburări de conducere a stimulilor), deficit de carnitină, miopatii mitocondriale, glicogenoză-tip II (Pompe), miopatie nemalinică

Diagnostic diferenţial în funcţie de parametrii biochimici/investigaţii suplimentare

- **creatinkinaza (CK)**:
  - ➢ *semnificativ mărită în*: rabdomioliză, miozite acute, forme individuale ale distrofiei musculare progresive (tip Duchenne, tip Becker-Kiener), miopatie hipotireotoxică

➢ *normal sau numai puţin mărită în*: distrofie facio-scapulo-humerală şi oculo-faringiană, miopatii mitocondriale, miopatii congenitale cu anomalii structurale, toate bolile miotonice, miozită cu corpusculi incluşi, miopatie cronică tireotoxică, miopatie cortizonică, poli-dermato-miozită cronică

➢ *poate fi uşor mărită în*: boli neurogene (de ex. diferite forme ale atrofiei musculare spinale)

- **mioglobinurie în**: miopatii toxice (alcool, CO, barbiturice), polimiozite acute, miopatii metabolice (glicogenoze-tip V şi VII, paralizie hipokaliemică periodică, deficit de carnitin-palmitil-transferază), mioglobinurie idiopatică, hipertermie malignă dar şi după crize convulsive, traumatisme, ischemie, infecţii, suprasolicitare musculară
- **modificări EKG** secundare cardiomiopatiei
- **test de ischemie patologic** în: miopatii mitocondriale, glicogenoze tip V, tip VII şi facultativ tip III, deficit de mioadenilat-deaminază, miopatie alcoolică; ocazional şi în miastenia gravis, polimiozită şi distrofii musculare

Diagnostic diferenţial în funcţie de electromiogramă (v. p. 369)

- **generalităţi**: frecvent electromiograma poate susţine suspiciunea clinică a unei miopatii (fără însă a fi specifică) prin confirmarea
  - ➢ *potenţialelor mici polifazice*
  - ➢ *unei înregistrări patologice*: potenţiale de interferenţă ("interferenţă prematură")
  - ➢ *distribuţiei miopatice a familiei* de puncte la o analiză cantitativă a modelului de interferenţă
- **activitate spontană patologică sub forma potenţialelor de fibrilaţie, unde pronunţat pozitive în**: poli-dermatomiozită, miozita cu corpusculi de incluziune, distrofie musculară progresivă, distrofie miotonică Curschmann-Steinert, miopatie miotonică proximală, miopatie-neuropatie din stări critice, după administrarea terapeutică de toxină botulinică
- **descărcări miotonice pe EMG** în toate formele de miotonie, eventual în glicogenoze tip II, paralizii periodice

Diagnostic suplimentar

- **diagnostic de bază**
  - ➢ *electromiografie*: se vor alege principalii muşchi afectaţi de pe o parte a corpului, pentru a se efectua de la caz la caz biopsia pe partea contrară corespunzătoare: muşchii electromiografiaţi se biopsează cel mai devreme după 6 săptămâni
  - ➢ *electroneurografie* (p. 372) cu stimulare repetitivă (decrement la miastenie [p. 298], increment în sindromul Lambert-Eaton [p. 123])
  - ➢ *EKG*
  - ➢ *laborator*:
    - ○ ser: BB, VSH, CK, LDH, aldolază, TGO, TGP, TSH, Na, K, Ca, fosfat, vitamina D
    - ○ urină: mioglobină, glucoză, fosfat
  - ➢ *teste-ischemie* (teste LAER (lactat-amonic-exercise ratio)) în cazul miopatiilor metabolice (glicogenoze, deficit de mioadenilat-dezaminază)
    - ○ se pune manşeta pentru măsurarea TA pe partea superioară a braţului şi se preiau valorile de bază pentru amoniac şi lactat
    - ○ se umflă manşeta până la o TA sistolică dublă şi se închide ritmic pumnul timp de 1 minut (cca 1/secundă) cu forţă maximă
    - ○ se decomprimă manşeta şi se recoltează sânge după 1, 3, 5, 10, 20 minute
    - ○ prelevare:
      - ◆ lactat: în eprubete cu fluorură de Na; transportate imediat, la rece
      - ◆ amoniac: eprubete EDTA (ca la hemogramă); transportate imediat, la rece
    - ○ rezultate:
      - ◆ valori normale: lactat: 0,5 – 2,2 mmol/l, amoniac 11 – 35 µmol/l
      - ◆ creştere normală de lactat cu >100%, creştere amoniac cu mai mult de 0,7% din valoarea lactatului (raportat la ambele valori măsurate în mmol/l)
      - ◆ lipsa creşterii de lactat în glicogenoze (tip III, V, VII); lipsa creşterii de amoniac în deficitul de mioadenilat dezaminază; lipsa creşterii de lactat şi de amoniac: motilitate redusă, pareză
  - ➢ *test ergometru la V.a.* miopatie mitocondrială:
    - ○ determinarea valorii de bază a lactatului

- folosirea ergometrului timp de 10-15 minute, prin care se alege astfel ca frecvenţa pulsului să se fixeze la cca 150/minut
- prelevarea acidului lactic după 3, 5, 10 (15) minute în timpul solicitării şi 5, 15, 30 minute după solicitare
- patologic: creştere anormal de mare sau precoce de lactat (valori normale = nici o excludere!)
  - *eventual scintigrafie musculară* cu pirofosfat [841], boli musculare inflamatorii
  - *biopsie musculară*: alegere cu grijă a muşchiului de biopsiat (eventual după o examinare IRM sau cu ultrasunete prealabilă), de ex. M. biceps brahial (M. deltoid este de multe ori hipertrofiat exclus în distrofii !), M. cvadriceps
- indicaţie: suspiciune clinică urgentă, EMG patologic şi/sau creştere de CK

- **diagnostic suplimentar urmărit în continuare**:
  - *polimiozită* (→p. 295): electroforeză, factori reumatici (RF), ANA, excluderea unei neoplazii
  - *miozită în borrelioză* (→p. 98): serologie Borrellia, LCR
  - *paralizii periodice*: kaliu, test de funcţionare a tiroidei
  - *glicogenoze tip III* (*debranching enzyme deficiency*, boală Forbes): test oral de toleranţă la glucoză
  - *miastenia gravis* (→p. 298): anticorpi anti-Ach, anti-ADN, ANA, anticorpi tiroidieni, test de funcţionare a tiroidei
  - *distrofie miotonică* (→p. 286): test de funcţionare a tiroidei, 17-cetosteroizi în urină
  - *miopatii mitocondriale* (→p. 207): lactat à jeun şi test ergometru, colesterina, magneziu (scăzut), acid folic, gonadotropine, LCR (creştere de albumină)

2.22.1. Distrofii musculare

2.22.1.1. *Generalităţi*

Tip	Boală	Debut al simptomatologiei
distrofii musculare x-chromosomale recesiv ereditare		
Tip Duchenne (formă malignă) Cromozom Xp21	Centura pelvină → musculatura trunchiului → centura scapulo-humerală→musculatură distală	Vârsta 3-4 ani
Tip Becker-Kiener (formă benignă) Cromozom Xp21	calitativ ca la distrofia Duchenne, dar mai blând	Vârsta 5-20 ani
Tip Emery-Dreifuss STA-Gen. Cromozom Xp28	Muşchii superiori ai braţului şi ridicători ai piciorului → musculatura spatelui; contracturi timpurii (cot, gambă; ceafă), obligatoriu cardiomiopatie	Vârsta 5-10 ani
Distrofii musculare autosomal-dominante ereditare		
Distrofii musculare facio-scapulo-humerale şi facio-scapulo-peroneală	Faţă, centura scapulară (cu excepţia M. deltoid) → braţ superior şi ridicător al piciorului → musculatura trunchiului şi coapsei	Decada 2-3
Distrofie musculară oculofaringiană	Ridicător al pleoapei sau musculatura faringelui → muşchii oculari extrinseci → ridicători ai piciorului	Decada 5-6
Distrofii ale centurii membrelor transmise autosomal-recesiv ereditare (cunoscute mai mult genetic, totuşi nu stă la dispoziţie un diagnostic genetic de rutină)		
Distrofii musculare autosomal-recesive severe ale copilului" (SCARMD) [511][b]	Centura pelvină → centura scapulo-humerală, peretele abdomenului, muşchii gâtului; fenotipic pentru distrofie Duchenne de cele mai multe ori nediferenţiabil	Vârsta 3-12 ani
Distrofie autosomal-recesivă a centurii membrelor la vârsta copilăriei	Centura pelvină → centura scapulo-humerală	Vârsta 5-16 ani

Tip	Boală	Debut al simptomatologiei
Distrofie pelvifemurală a centurii membrelor (v. Leyden-Mobius)	Centura pelvină →centura scapulo-humerală	Decada 2-6
Distrofie scapulohumerală a membrelor = formă recesivă a distrofiei facioscapulohumerale (Erb)	ca la distrofie facio-scapulo-humerală	Decada 2-3
Distrofie musculară autosomal-recesivă		
Tip I (Batten-Turner)	accentuat proximal şi generalizat	prenatal
Tip II (Fukuyama)	generalizat cu participarea feţei, contracturi, retard mental şi epilepsie	prenatal
Tip III (*rigid-spine*)	Trunchi, centura scapulo-humerală, contracturi (DD Eery-Dreifuss)	Decada 1
Miopatii distale		
Miopatie distală infantilă (Magee şi Dejong) (AD[a])	Ridicător al piciorului → mâini	Vârsta 2 ani
Myopathia distalis juvenilis hereditaria (Biemond) (AD[a])	Ridicător al piciorului → restul musculaturii distale	Vârsta 5-15 ani
Distrofie musculară tip Myoshi (AR[a]) Cromozom 2p13-p14	M. gastrocnemian	vârsta adultă precoce
Formă manifestă precoce tip Markesberys (AR, S[a])	Gambă, picioare → mâini → muşchi proximali	vârstă adultă precoce
Miopatie distală sporadică (Miller)	Picioare (distal) → braţe	vârstă adultă precoce
Miopatie distală cu *rimmed vacuoles* (Mizusawa) (AR ?[a])	Ridicător al piciorului şi degetului mare → restul musculaturii distale	Decada 2-5
Miopatie distală tardivă ereditară (Welander)(AD[a])	Mâini → braţe inferioare→gambă	Decada 3-6
Formă manifestă târzie tip Markesbery (AD[a])	Gambă→mâini→extensor al mâinii (→muşchi proximali, muşchii trunchiului)	Decada 5-6

[a] Ereditate: AD = autosomal-dominant, AR = autosomal-recesiv, XR = x-cromosomial- recesiv, S = sporadic

[b] se subordonează cu precădere sarkoglikanopatiilor (vezi mai jos)

Diagnostic suplimentar

- **electromiografie/electroneurografie şi examene de laborator**: vezi mai sus la diagnosticul de bază
- **sonografie**: ecostructură crescută, reprezentarea septurilor musculare (în mod normal invizibile)
- **CT**: hipodensităţi sub formă de pete ale muşchilor afectaţi: posibilitatea măsurării greşite a secţiunilor musculare
- **IRM**: în imaginile T1 reprezentare amplificată a septurilor şi creşterea semnalului în ţesutul muscular
- **biopsie**:
  - *sindrom miopatic al ţesutului*: multiplicarea ţesutului conjunctiv endo- şi perimisial, fibre rotunjite, variaţii mărite de calibru ale fibrelor, fibre bazofile (albăstrui în coloraţia-HE) = procese de regenerare, reacţii de descărcare, necroze ale fibrelor
  - *distrofii*: distrofia Duchenne absenţa moleculei de distrofină, în forma Becker-Kiener moleculă redusă sau diminuată a distrofinei
  - *adhalin*: redus sau absent în distrofia musculară autsomală recesivă severă a copilului (DMARS)

2.22.1.2. *Distrofie miotonă (Curschmann-Steinert)*

Epidemiologie: prevalenţă 1: 10.000, în creştere (cele mai frecvente miopatii distrofice la adulţi)

Genetică

- **mod de transmitere** autosomal-dominant cu penetranţă incompletă
- **expansiune-CTG** (>50 până la 2.000) în distrofia miotonică-gena pe cromozomul 19q13.3; gravitatea bolii corelată cu tripletele CTG repetate
- **anticipaţie**: creşterea gravităţii de manifestare a bolii la generaţiile următoare [88,334]

Tablou clinic

- **debutul bolii** la vârsta de 20-25 de ani (o formă congenitală este de asemenea cunoscută – nou-născuţi ai mamelor bolnave)
- **atrofii musculare**: cu precădere M. sternocleidomastoidian, musculatura feţei (→ facies miopatic), musculatura distală a extremităţilor (muşchii membrelor superioare şi inferioare)
- **miotonie**: generalizată, cu manifestări neuniforme, frecvent clinic puţin relevant
- **tulburări ale musculaturii netede**: dificultăţi la deglutiţie, tulburări de evacuare a vezicii biliare, contracţii insuficiente ale uterului
- **tulburări cardiace**: tulburări de conducere, cardiomiopatie
- **tulburări endocrine**: atrofie testiculară, toleranţă scăzută la glucoză, boli ale tiroidei
- **calviţia frontală**
- **afectări oculare**: cataractă, degenerări ale retinei, leziuni ale corneei
- **alte tulburări neurologice**: ocazional neuropatie periferică, tulburări de personalitate, lentoare psihomotorie, scăderea gradului de inteligenţă

Diagnostic suplimentar

- **electromiogramă** (p. 369): potenţiale polifazice mici, descărcări miotone (modulaţia frecvenţei şi amplitudinii: "zgomot de tun"), potenţiale de fibrilaţie, unde ascuţite pozitive
- **biopsie musculară** (numai în cazuri de dubiu şi pentru excluderea altor miopatii): tip I atrofie a fibrelor, nuclee centrale, legături inelare (fibre circulare), infiltrate focale
- **EKG**: tulburări de conducere a excitaţiei
- **examinare la lampa cu fantă**: cataractă
- **IRM-cerebral**: eventual leucoencefalopatie (cauză neelucidată)
- **status hormonal**
- **diagnostic genetic**: confirmarea expansiunii CTG

Diagnostic: tablou clinic şi rezultat EMG (semne de miotonie şi miopatice) şi/sau analiza ADN

Diagnostic diferenţial: miopatie miotonică proximală (MMPRO) (→p. 286) [676, 677]

Terapie

- **pareze/atrofii**: nu se cunoaşte un tratament cauzal
- **suferinţe miotonice** (rareori necesitând terapie): mexiletin (400-800 mg/zi) sau procainamid (4 x 0,25-0,50 g/zi) sau fenitoin (2-3 x 100 mg/zi) când nu sunt contraindicaţii cardiologice
- **cataractă**: terapie chirurgicală

Prognostic: speranţă de viaţă, în evoluţiile grave, scurtată prin complicaţii cardiace şi respiratorii

2.22.1.3. *Miopatie miotonică proximală (PROMM) [676]*

Generalităţi: îmbolnăvire fenotipică asemănătoare cu distrofia miotonică, totuşi fără expansiune CTG confirmabilă în testul genetic pe cromozom 19q13.3

Genetică: transmitere autosomal-dominantă, locusul genei necunoscut

Tablou clinic

- **debut** în 80% din cazuri între 20 şi 50 de ani, la cca 20% peste 50 de ani; limitele de vârstă 12-82 de ani; nici o succesiune fixă a simptomelor
- **simptome musculare**: deficit muscular proximal (70%; debut individual distal), dureri musculare (70%), semne clinice ale miotoniei (60%), crampe (20%), tulburări cardiace (tulburări ale conducerii stimulilor, cardiomiopatie) (15%)
- **alte manifestări**: cataractă (60%), tremor de acţiune (30%; adesea unilateral, fluctuant), atrofie a testiculelor (5%), diabet (5%)

Diagnostic suplimentar

- **EMG**: salve miotone (80%) ca la distrofie miotonică
- **IRM**: modificări simetrice ale semnalului în substanţa albă cerebrală ca în leucoencefalopatie, adesea fără corelaţie clinică
- **laborator**: CK mărită (70%), γ-GT mărită (60%)
- **biopsie musculară**: moderat sindrom miopatic al ţesutului, modificări individuale neurogene până la gruparea tipurilor de fibră, rareori legături inelare

Diagnostic

- tablou clinic şi EMG fără confimarea modificărilor EMG potrivite unui membru al familiei de asemenea bolnav
- excluderea unei distrofii miotonice (fără confirmarea unei creşteri CTG)

Diagnostic diferenţial

- **alte miopatii**: distrofie miotonică (CTG repetat confirmabil, mai multe atrofii, mai degrabă accentuate distal); polimiozită
- **frecvente diagnostice eronate în cazul prezenţei MMPRO**: poliartrită, alcoolism (din cauza creşterii de γ-GT), hernii de disc intervertebrale (din cauza durerilor musculare)

Terapie: nu se cunoaşte nici o terapie cauzală

Prognostic: evoluţie mai benignă decât în distrofia miotonică

2.22.1.4. *Distrofie musculară tip Duchenne*

Epidemiologie: cea mai frecventă miopatie ereditară 1: 3300 până la 1. 4500 nou-născuţi băieţi, din care 1/3 mutaţii noi

Genetică: dobândit x-cromozomial recesiv (cromozom Xp21); la 1/3 anamneză familială pozitivă pe partea maternă, 1/3 mutaţii spontane în celula ovulară, 1/3 mutaţie pe cromozomul-x la un caz precedent; defectul genetic conduce la absenţa proteinei codificate distrofina, biopsie musculară cu anticorpi monoclonali confirmabili (imunohistochimic şi în Westernblot)

Tablou clinic

- **manifestare** la vârsta de 3-4 ani
- deficit muscular proximal la nivelul centurii pelvine (cu reflexe prezente), cu evoluţie ulterioară spre musculatura centurii scapulo-humerale şi în cele din urmă a musculaturii distale; pierderea capacităţii de a merge la 8-14 ani; cardiomiopatie
- **pseudohipertrofie** a gambei, mai rar şi a M. deltoid, M. cvadriceps femural, musculatura masticatorie, limbă
- facultativ reducerea progresivă a gradului de inteligenţă

Examinare: mers legănat, hiperlordoză, ridicarea din poziţie genuflectată cu ajutorul braţelor prin căţărare pe propriul corp (manevra Gowers)

Diagnostic suplimentar

- **laborator**: CK-mărit (încă de la naştere)
- **biopsie musculară**: fibre de distrofină distribuite imuno-histochimic sub formă de mozaic
- **examinare ADN**: carenţate de distrofină (pentru diagnostic prenatal)

Diagnostic: ereditate x-cromozomial-recesivă, debutul bolii în zona musculaturii pelvine, mers miopatic la toţi membrii familiei < 16 ani, valori CK foarte mărite, EMG miopatic, rezultatul biopsiei musculare a unei distrofii, imuno-histologic şi în Westernblot distrofină absentă

Terapie

- nu se cunoaşte nici o terapie cauzală
- **simptomatică**: fizioterapie, operaţii ortopedice (corectura contracturilor, menţinerea coloanei vertebrale), respiraţie asistată la domiciliu
- **terapie cu cortizon**: doze mari: de încercat şi de continuat în funcţie de efectele secundare

Prognostic: un număr mare de pacienţi mor în a 3-a decadă a vieţii (insuficienţă respiratorie, cardiomiopatie, infecţii); o ameliorare vizibilă a speranţei de viaţă şi calităţii vieţii prin introducerea respiraţiei asistate la domiciliu

2.22.1.5. *Distrofie musculară tip Becker-Kiener*

Epidemiologie: 1: 27.000 dintre nou-născuţii bărbaţi (8-10 ori mai rar decât tipul Duchenne)

Genetică: dobândit x-cromozomial-recesiv (cromozom Xp21), aceeaşi geneză ca şi distrofia musculară tip Duchenne; contrar însă numai deficit parţial de distrofină
Tablou clinic: afectarea aceloraşi muşchi ca la distrofia musculară tip Duchenne, totuşi o evoluţie semnificativ mai lentă; debutul bolii la 5-20 de ani, ocazional şi mai târziu, evoluţie lentă timp de decenii, incapacitate de a merge în decada 3-4, ocazional mult mai târziu
Diagnostic suplimentar: ca la distrofia musculară tip Duchenne: distrofina mai puţin confirmabilă, cu greutate moleculară mai redusă decât la cei sănătoşi
Terapie: simptomatică; în caz de afectări cardiace grave şi la acei pacienţi care pot merge, se ia în considerare un transplant cardiac
Prognostic: speranţă de viaţă scăzută din cauza interesării cardiace şi a complicaţiilor respiratorii, deces în medie în decada a 5-6 a vieţii; pot apărea forme de trecere spre distrofie musculară tip Duchenne fie cu un prognostic mult mai rău, fie cu evoluţii foarte lente

2.22.1.6. *Forma facio-scapulo-humerală a distrofiei musculare*

Epidemiologie: prevalenţă 1: 20.000 până la 1: 100.000
Genetică: transmisie dominant autosomală (cromozom 4q), rareori sporadică
Tablou clinic: debut în decada a 2-3-a; debut la musculatura feţei (fenomen Bell în anumite condiţii, fluierat afectat) şi centura scapulară, M. deltoid de multe ori exclus
Diagnostic suplimentar: biopsie; nuclei activaţi, posibile fibre angulare (atrofii individuale ale fibrelor)
Diagnostic: tablou clinic tipic, probabil ereditate dominant autosomală, istoric familial, excluderea formelor deosebite de evoluţie a atrofiei musculare spinale (p. 163)
Evoluţie: variabilă; parţial suferinţe reduse până în decada a 5-6-a a vieţii, ocazional progres rapid cu handicap semnificativ chiar din decadele 2-3

2.22.1.7. *Forme de centură*

Epidemiologie: incidenţă 50:1 milion naşteri
Genetică: dobândit autosomal-recesiv, cunoscute numeroase genotipuri
Tipuri: ascendente (tip Leyden-Möbius), descendent (tip Erb)
Tablou clinic: debut în deceniul 1 şi 2 (până la 4); manifestare la centura pelvină sau scapulo-humerală, participare facială variabilă; capacitate de muncă semnificativ limitată
Diagnostic diferenţial: acelaşi tip de distribuţie la multe miopatii metabolice şi endocrine, polimiozită, atrofie musculară spinală (Kugelberg-Welander), la pacienţi bărbaţi: atrofie musculară Becker-Kiener
Diagnostic: prin excluderea altor miopatii (cu precădere metabolice) şi a unei atrofii musculare spinale
Evoluţie: foarte variabilă; debut precoce în decada a 2-a cu evoluţie lentă, este posibil şi un debut mai întârziat în decada a 4-a cu pierderea rapidă a capacităţii de a merge

2.22.1.8. *Sarcoglicanopatie [594]*

Generalităţi: complexul sarcoglican face parte alături de complexul distroglican şi de complexul sintrofin dintre aşa-numitele proteine asociate distrofinei. Evoluţii ale bolii asemănătoare Duchenne-ului, care se raportează la un defect al genei legate de sarcoglican şi se numesc sarcoglicanopatii (de ex. "distrofii musculare autosomal-recesive severe ale copilului" DMARS) delimitat de distrofinopatiile tip Duchenne şi Becker. În ce măsură această distribuţie genetică se suprapune peste grupele clinice de distrofii ale centurii membrelor sau chiar corespund acestora, este încă neclar
Genetică: ereditar autosomal-recesiv; cunoscute mai multe genotipuri; la 1:40 distrofii musculare diagnosticate drept tip Duchenne se ia în considerare o sarcoglicanopatie [594]
Tablou clinic: corespunde distrofiei musculare de tip Duchenne
Diagnostic: simptomatologie clinică asemănătoare formei Duchenne (cu precădere la urmaşii feminini din părinţi cosangvini!) şi confirmarea unui defect genetic corespunzător
Evoluţie: asemănătoare distrofiei musculare tip Duchenne, parţial şi cu evoluţii mai blânde

2.22.2. *Miopatii congenitale cu anomalii structurale*

2.22.2.1. *Generalităţi*

- grupă eterogenă de boli care se definesc prin anomalii morfologice histologice caracteristice (aici sunt prezentate numai cele mai frecvente forme ale bolilor): boala *central-core*, boala nemalinică şi miopatia centronucleară (miotubulară)
- **manifestare** frecvent în primul an de viaţă, apar sporadic, există şi forme ale adultului
- **gravitatea bolii** poate varia foarte mult

2.22.2.2. *Miopatia* central-core

Genetică: dominant autosomal cu penetranţă incompletă, mai rar autosomal-recesiv (cromozom 19), forme adulte sporadic

Tablou clinic

- manifestare la vârsta sugarului şi copilului mic, rareori la adulţi
- deficite proximale mai accentuate la membrele inferioare, facies miopatic, atrofia M. sternocleidomastoidian
- întârzierea dezvoltării motorii
- **anomalii ale scheletului**: bolta palatină înaltă, cifoscolioză, displazia şoldului, deformări ale degetelor/picioarelor, alungirea articulaţiilor
- **prolaps al valvelor mitrale**
- **dispoziţie spre hipertermie malignă**

Diagnostic suplimentar: biopsie: fibre cu zone unice sau multiple centrale sau excentrice cu absenţa activităţii oxidative a enzimelor şi degenerarea miofibrilelor

Diagnostic: tablou clinic şi rezultatul biopsiei

Prognostic: progresivitate absentă sau redusă

2.22.2.3. *Miopatia nemalinică*

Genetică: dominant autosomal (cromozom 1), autosomal-recesiv sau sporadic

Tablou clinic

- în forme congenitale se constată întârzierea dezvoltării motorii, hipotonie generalizată, anomalii ale scheletului (cifoscolioză, lordoză, deformaţii ale degetelor/membrelor inferioare)
- la adulţi deficite proximale sau distale

Diagnostic suplimentar: biopsie: confirmare microscopică cu spot luminos a "rods" (din material cu dungi-Z) = beţişoare ca vinul roşu (mai mici decât un nucleu celular) în coloraţie tricromică în fibrele secţionate longitudinal; confirmare microscopică electronică a unor bastonaşe sau o modificare structurală de tip filamentar în fibrele musculare

Diagnostic: tablou clinic şi rezultatul biopsiei

Evoluţie: 3 forme clinice de evoluţie: una congenitală, rapid progresivă, o formă congenitală cu progresie lentă şi o formă adultă fără evoluţie semnificativă

2.22.2.4. *Miopatie centronucleară (miotubulară)*

Genetică: autosomal-recesiv, autosomal-dominant sau x-cromozomal-recesiv (formă malignă)

Tablou clinic

- manifestare la vârsta sugarului şi copilului mic, rar la adulţi
- la adulţi deficite proximale sau distale accentuate
- întârzierea dezvoltării motorii
- **anomalii ale scheletului**: faţă îngustă, bolta palatină înaltă, deformări ale coloanei vertebrale

Diagnostic suplimentar: biopsie: confirmarea nucleilor centrali (în 10-100% dintre fibrele musculare) fără neurofibrile; la forma x-cromozomală recesivă hipotrofii generalizate ale muşchilor, enzimohistochimic în zonele centrale ale fibrelor creşterea activităţii oxidative a enzimelor şi reducerea sau absenţa reacţiei ATP-asei miofibrilare, la microscopul electronic structura fibrelor musculare ce prezintă miotubuli corespunzător săptămânilor 20-22 de gestaţie

Diagnostic: tablou clinic şi rezultatul biopsiei

Evoluţie: cca 1/3 dintre formele congenitale moare la vârsta de nou-născut din cauza insuficienţei respiratorii, prognostic mai bun al formelor infantile, juvenile şi adulte; apar şi forme cu debut după vârsta de 40 de ani şi progres lent

2.22.3. Miopatii metabolice

2.22.3.1. *Deficit de mioadenilat-dezaminază* (MAD- deficit)

Epidemiologie: miopatie cel mai frecvent metabolică, 1-2% dintre biopsiile musculare neselectate (semnificaţie neclară), 8% dintre toate biopsiile pentru mialgii

Boli asociate: hiperuricemie, predispoziţie către hipertermie malignă ?

Tablou clinic

- primă manifestare mai ales la vârstă adultă
- **oboseală rapidă la efort**
- **dureri musculare şi spasme** la nivelul muşchilor feţei şi ochilor
- **facultativ**: uşoară atrofie musculară difuză la 50%, durere la comprimarea musculaturii la 50%, CK mărit la 50%, semne miopatice pe EMG la 50%

Diagnostic suplimentar

- **test-LAER**
  - ➢ *măsurarea creşterii de lactat şi de amoniac după inducerea ischemiei*
  - ➢ *interpretare*: pozitivă dacă lactatul creşte normal (verificarea provocării ischemiei) şi creştere de amoniac mai mică cu 0,7% decât cea de lactat
- **biopsie**: activitatea mioadenilat-dezaminazei absentă la testele enzimatice (histologie de rutină şi microscopie electronică neconcludente)

Diagnostic: prin biopsie cu confirmarea histochimică şi biochimică a deficitului MAD

Terapie

- **încercare cu d-Ribose** 20-60 g/zi (3 doze zilnice), administrare cu precădere înaintea solicitării corporale [669]; efect secundar: diaree
- atenţie: costuri ale terapiei zilnice de mai multe sute de DM şi eficace numai la un număr mic de pacienţi

Evoluţie: în afara durerilor musculare dependente de efort, care adesea sunt refractare la terapie, nimic semnificativ

2.22.3.2. *Glicogenoza tip II (Deficit de maltază acidă)*

Genetică: ereditar autosomal-recesiv

Fiziopatologie: absenţa maltazei care conduce la perturbarea metabolismului glicogenului şi acumulare generalizată anormală a acestuia cu cardiohepatomegalie (în afara formelor adulte)

Tablou clinic

- **forma copilului (boala Pompe)**: debut în luna a 2-6 de viaţă; astenie, hipotonie, tulburări cardiace şi respiratorii, prognostic prost, deces în primii doi ani de viaţă; DD: boala Werdnig-Hoffmann
- **formă infantil-juvenilă**: debut la 2-15 ani; dezvoltare motorie întârziată, astenie proximală accentuată, deces cel mai frecvent înainte de 20 de ani
- **formă adultă**: debut la vârstă adultă; astenie musculară proximală, de multe ori atrofie musculară secundară, astenie a musculaturii respiratorii (eventual izolat), creşterea CK

Diagnostic suplimentar

- **biochimie**: confirmarea defectului enzimatic în ţesutul muscular sau cultura fibroblastelor
- **biopsie musculară**: miopatie vacuolară cu PAS pozitiv, acumulare lisosomală de glicogen
- **EMG**: miopatic, eventual cu descărcări miotone

Diagnostic: tablou clinic şi confirmarea defectului enzimatic

Terapie: nu se cunoaşte o terapie cauzală (se încearcă terapie dietetică); tratament simptomatic al tulburărilor respiratorii, eventual ventilare la domiciliu

2.22.3.3. *Glicogenoză tip V (Deficit de fosforilază musculară, boala McArdle)*

Genetică: dobândit autosomal-recesiv

Fiziopatologie: deficitul de fosforilază musculară conduce la faptul că glicogenul muscular nu mai poate fi redus la glucoză-1-fosfat

Tablou clinic: debut în copilărie sau vârstă adultă, crampe musculare induse de solicitare şi contracturi, astenie musculară indusă de solicitare sau în stadiu avansat remanentă

Diagnostic suplimentar: laborator (uşoară creştere a CK), muşchiul contractat după un stimul repetitiv (10-50 Hz timp de 2 minute) este electromiografic "mut" (deşi există crampe, spasme), absenţa creşterii de lactat în testul ischemiei, mioglobinurie

Diagnostic: prin confirmare histochimică şi/sau biochimică a deficitului enzimatic în biopsie, test-ADN din leucocite (sensibilitate 90% [180]),
adaptarea solicitării corporale, ameliorarea toleranţei la solicitări prin aport de glucoză, eventual dietă bogată în albumine

Evoluţie benignă: fără recăderi, în cazul unei solicitări corporale adecvate nu sunt handicapuri importante

2.22.3.4. *Deficit de carnitină*

Epidemiologie: foarte rar, până în 1993 au fost descrise cca 50 de cazuri

Fiziopatologie

- carnitina funcţionează ca un "cărăuş" pentru transportul acizilor graşi cu catene mari prin membrana mitocondriană internă; lipsa carnitinei conduce la o acumulare anormală de lipide în fibrele musculare

Tablou clinic

- debut variabil (copil mic până la adult); astenie musculară progresivă, simetrică, proximal accentuată, accentuare la solicitare şi post, eventual cardiomiopatie, enzime musculare de cele mai multe ori crescute
- **"forma sistemică"** (suplimentar sau precedând miopatiei): simptomatologie SNC sub formă de pusee cu vomă, tulburarea conştienţei şi crize convulsive, hipoglicemie, asemănător sindromului Reye

Diagnostic suplimentar

- **laborator**: creşterea CK şi transaminazelor, eventual mioglobinurie
- **EMG**: configuraţie miopatică a potenţialelor, eventual cu activitate spontană patologică
- **biopsie**: acumulare de grăsimi neutre în fibrele musculare

Diagnostic

- **deficit de carnitină pur muscular**: biochimic se constată un conţinut normal de carnitină în ser şi ficat, conţinut redus în muşchi, o megaoxidare crescută a acizilor graşi cu catene lungi
- **deficit sistemic de carnitină**: carnitina musculară, miocardică şi hepatică şi în ser evident scăzută, eliminare de acizi dicarboxilici în urină, cetogeneză perturbată; histopatologie: acumulare patologică importantă de acizi neutri în fibrele musculare

Terapie: dietă săracă în acizi, bogată în hidraţi de carbon (trigliceride cu catene medii, evitarea trigliceridelor cu catene lungi), steroizi (40-80 mg Prednison), substituţie orală de L-carnitin (copii: 100 mg/kg corp/zi, adulţi: 2.4 g/zi)

2.22.3.5. *Deficit de carnitin-palmitil-transferază (CPT)*

Epidemiologie: foarte rar; până acum s-au publicat cca 100 cazuri

Fiziopatologie: CPT este o enzimă care se găseşte în membrana internă a mitocondriilor şi este necesară transportului acizilor graşi cu catene lungi prin membrană; absenţa CPT conduce în orice caz la depuneri patologice reduse de grăsimi în musculatură şi se observă clinic abia după activarea metabolismului grăsimilor

Genetică: autosomal-recesiv cu penetranţă incompletă la sexul feminin

Tablou clinic: debut în copilărie sau la vârsta adultă; astenii musculare declanşate episodic prin metabolism crescut al grăsimilor (post, solicitare fizică îndelungată), dureri musculare şi mioglobinurie (atenţie: insuficienţă renală), provocarea răcelii; în timpul crizei CK semnificativ crescută

Diagnostic: scăderea biochimică a activităţii CPT în muşchi, în celulele albe sangvine şi trombocite la circa 10% din normal, conţinut de carnitină în muşchi la limita superioară a normalului

Terapie: trigliceride cu catene medii ca înlocuitor pentru trigliceridele cu catene lungi, alimentaţie bogată în hidraţi de carbon; evitarea postului, expunerii la frig şi suprasolicitărilor corporale

Miopatii mitocondriale → vezi la boli metabolice, p. 207

2.22.4. Sindroame miotonice şi paralizii periodice

2.22.4.1. *Generalităţi*

Ambele grupe de boli, între care se găsesc întrepătrunderi, se referă la modificări patologice ale canalelor musculare de natriu-clor şi calciu ("boli ale canalelor"). Ele sunt cauzate de diferite mutaţii genetice, parţial cunoscute [674]

Privire de ansamblu [330]: vezi tabelul următor

Capacitatea de conducere a autovehiculelor: "trebuie să existe confirmarea că nu mai au loc crize de paralizie sau că este vorba de un tablou al bolii cu apariţii lent evolutive şi cu debut controlabil al paraliziei"

2.22.4.2. *Miotonia congenitală (tip Thomsen/tip Becker)*

Tip/genetică

- **tip Thomson**: autosomal-dominant
- **tip Becker**: autosomal-recesiv

Tablou clinic

- **manifestare** de cele mai multe ori deja în copilărie
- **reacţie miotonică** (manifestă, generalizată), după contracţie voluntară şi la percutarea musculaturii
- **alură atletică a corpului**, atrofii musculare abia vizibile (contrar distrofiilor miotonice Curschmann-Steinert)

Examinare: reacţie miotonică la percutare, fenomen *warm-up* prezent (dispariţia miotoniei după mai multe contracţii)

Diagnostic suplimentar: EMG: descărcări miotonice specifice, dar nici un semn de denervare; CK de cele mai multe ori normală; biopsia musculară inutilă (arată de cele mai multe ori hipertrofia nespecifică a fibrelor musculare)

Diagnostic: tablou clinic tipic şi examen EMG

Terapie: (dacă este necesară) mexiletin (Mexitil®) 2-4 x 200 mg/zi sau ca preparat retard 2 x 360 mg/zi, alternativ procainamid, acetazolamid, chinină

Prognostic: speranţă de viaţă normală; evoluţie: se instalează un handicap minor

2.22.4.3. *Paramiotonia congenitală Eulenburg*

Boli asociate: paralizie periodică hiperpotasemică

Tablou clinic: miotonie la "*rece*", amplificată prin activitatea muşchilor (miotonie paradoxală), astenie la o expunere prelungită la frig (timp de ore)

Diagnostic suplimentar

- **EMG** (p. 369):
  - la temperatura camerei salve miotonice, cu model intens de activitate
  - la stimuli repetitivi (10 Hz) eventual confirmarea unui decrement
  - în timpul crizei linişte electrică ca urmare a unei depolarizări de durată
  - la răcire creştere pasageră a descărcărilor miotonice, mai târziu linişte electrică [477]

Diagnostic: anamneză, observare clinică şi electromiografie după imersia (rece) a antebraţului

Terapie: (dacă este necesară), mexiletin (Mexitil®) 2-4 x 200 mg/zi sau ca preparat retard 2 x 360 mg/zi (şi profilactic înainte de expunerea la frig) sau tocainid (Xylotocan®) 3 x 400 mg [675]

Prognostic: speranţă de viaţă normală

	Myotonia congenita tip Thomson	Myotonia congenita tip becker	Myotonia fluctuans	Myotonia permanens	Acetazolamid -responsive Myotonia	paramyotonia congenita	Paralizie hiperkaliemică periodică	Paralizie/ paramiotonie hiperkaliemică	Paralizie periodică hiperkaliemică
Mod de moştenire	AD	AR	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD
Defect al canalelor de ioni	canal de clorid	canal de clorid	canal de natriu	canal de natriu	canal de natriu	canal de natriu	canal de natriu	canal de natriu	canal de calciu
Prima manifestare	decada 1 timpurie	decada 1 târzie	decada 2	deaca 1	decada 1	decada 1	decada 1	decada 1	decada 1 târzie, decada 2
Miotonie: manifestare	ponderată	manifestă	absentă până la manifestă (fluctuant)	gravă	gravă	slabă până la ponderată	absentă până la ponderată	ponderată	absentă
Miotonie : influenţa asupra activităţii muşchiului	descreştere	descreştere	creştere	-	-	creşte	descreştere	creştere	
Miotonie: influenţa frigului	-	-	-	uşoară creştere	uşoară creştere	creştere	uşoară creştere	creştere	
Miotonie: influenţa aportului de K^+	-	-	creştere	creştere ?	creştere	uşoară creştere	-	creştere	
Paralizii: manifestare	-	-	-	-	-	slabă	slabă până la gravă	slabă până la gravă	ponderată până la gravă
Paralizii : influenţa frigului						creştere	uşoară creştere	creştere	-
Paralizii: influenţa aportului de K^+						uşoară creştere	creştere	nici o creştere sau uşoară creştere	descreştere
Terapie	Mexiletin Chini, Procainamid Acetazolamid	Mexiletin Tocainid	Mexiletin	Mexiletin Tocainid	Glucoză Acetazolamid	Mexiletin Tocainid	Thiazid Acetazolamid Salbutamol	Mexiletin Tocainid Thiazid	Kaliu, Thiazid, Acetazolamid

2.22.4.4. *Paralizie hiperpotasică periodică (Gamstorp)*

Tablou clinic: astenii musculare apărute sub formă de crize zilnic până la o dată pe săptămână, durata minute până la ore, provocare prin repaus după efort, frig, foame, alcool; debutul astenieï cel mai adesea în picioare, dimensiuni variabile, frecvent participare bulbară; dureri musculare secundare şi senzaţii neplăcute

Diagnostic suplimentar: la 50% dintre pacienţi, potasiul din ser în timpul crizei crescut, dar nici o corelaţie sigură între nivelul potasiului şi gravitatea crizei; CK poate fi mărită; confirmarea vacuolelor în biopsia musculară

Diagnostic

- **test de provocare a potasiului**:
  - *pregătire*: efort fizic cu o seară înainte, executarea dimineaţa pe nemâncate; EKG iniţial, precizarea kaliului şi glucozei în ser; evoluţie ulterioară sub monitorizare EKG şi pregătire de reanimare
  - *administrare de kaliu* (1 tabletă Kalinor® efervescentă)
  - *examinare clinică* la 1 şi 2 ore după aceea: conştienţă, reflexe, forţă musculară, mers
  - *diagnostic*: kaliu în ser, glucoză, EKG (T-mărit), EMG
  - *supraveghere* timp de 3 ore după caz
  - în cazul rezultatelor negative la nevoie în ziua următoare repetarea cu 1,5 sau 2 tbl. Kalinor®

Diagnostic diferenţial: paralizie periodică secundară la hiperkaliemie în cadrul altor afecţiuni de bază (→ hiperkaliemie p. 359)

Terapie: hidraţi de carbon (de ex. 100 – 200 g glucoză), 0,25 – 1 g acetazolamidă/zi sau 25 mg chlorotiazidă/zi

Profilaxie: efort muscular uşor, aport mare de natriu, aldosteron, acetazolamidă 250 mg la 2 zile

2.22.4.5. *Paralizie hipokaliemică periodică*

Tablou clinic: astenie musculară accentuată proximal, apărută sub formă de crize, frecvenţă săptămânală, durata ore până la zile; provocare prin efort fizic, frig, mese bogate în hidraţi de carbon; rareori interesarea muşchilor oculari, bulbari şi respiratori; pericol de tulburări de ritm cardiac

Diagnostic

- **confirmarea kaliului redus în ser în criză** şi excluderea altor cauze pentru hipokaliemie sau
- **în cazul frecvenţei reduse a crizelor provocarea prin test glucoză-insulină**:
  - *pregătire*: precizarea EKG iniţial, kaliu, glucoză
  - *administrarea de 500 ml glucoză 20% şi 20-25 unităţi insulină* în perfuzie
  - *examinare clinică* după 30 de minute: conştienţă, reflexe, forţă, mers
  - *diagnostic*: EKG, kaliu în ser, glucoză
  - *supraveghere* timp de 3 ore după

Diagnostic diferenţial

- **paralizie tireotoxică periodică**: de multe ori sporadic, prima criză de cele mai multe ori apare în decada a 3-a – a-4-a, alte simptome ale hipertireotoxicozei
- **paralizii secundare periodice** la hipokaliemie în cadrul altor afecţiuni de bază (→ hiperkaliemie p. 359)

Terapie: 10-20 g KCl p.o. sau 3 tbl. Kalinor Brause® (corespunde la 120 mmol K^+)

Profilaxie: efort muscular uşor, privare-Na^+, Spironolactonă, Acetazolamidă (la 8 ore 250 mg)

2.22.5. Miozite

2.22.5.1. *Generalităţi*

- **miozite autoimune** cele mai frecvente dintre miozite: polimiozita, dermatomiozita, miozita cu corpusculi incluşi, miozita în cadrul inflamaţiilor granulomatoase (de ex. sarcoidoză p. 110)
- **miozite inflamatorii** sunt rare în Europa: trichineloză, cistircercoză, borrelioză, toxoplasmoză, tuberculoză, în infecţii virale (de ex. HIV, Coxsackie, gripă)

2.22.5.2. *Polimiozita (PM), dermatomiozita (DM) [22, 632]*

Epidemiologie: cele mai frecvente boli musculare inflamatorii în țările industrializate. Incidență 1 – 10: 1 milion de locuitori/an, F: M = 2:1, vârful îmbolnăvirii decada a 5-a – a 6-a, rareori frecvență familială

Factori predispozanți: forme simptomatice după terapie D-penicillinamin

Boli asociate

- **tumori maligne** la pacienți > 40 ani: 10-20% (carcinom bronșic, mamar, ovarian, gastric), mai frecvent în dermatomiozite decât în polimiozite
- **"sindrom Overlap"** = combinație cu sclerodermie, LES, artrită reumatoidă, colagenoze mixte sau sindrom Sjörgen

Patologie

- **dermatomiozita**: cu precădere infiltrate perifasciculare, vasculită în sfera vaselor musculare, modificări degenerative și regenerative ale celulelor endoteliale, incluziuni electronomicroscopice ale celulelor endoteliale sub forma așa-numitelor incluziuni tubulare
- **polimiozita**: reacție endomisială limfohistiocitară celulară cu invadare difuză în parenchim

Tablou clinic

- **astenii accentuate proximal**, începând din regiunea extremităților inferioare, apoi extindere la musculatura proximală a extremităților superioare, astenia musculaturii cefei, musculaturii faringelui și musculaturii laringelui, participarea musculaturii oculare foarte rar ulterior asteniei, de multe ori atrofii semnificative ale mușchilor; pierdere în greutate
- **debut asimetric** inițial posibil, rar manifestare focală, de ex. în zona unui membru superior
- **mialgii** uneori cu polimiozită, frecvent cu dermatomiozită, eventual mușchi dureroși la palpare
- **participarea inimii**: tulburări de conducere a excitației
- facultativ: poliartrită cronică, sindrom Raynaud, combinație cu alte boli imunologice (miastenie, tiroidita Hashimoto)
- **modificări tipice ale pielii la DM**: eriteme heliotrope ale feței, eritem și teleangiectazii în sfera pleoapelor, de- și hiperpigmentare și teleangiectazii în zona gâtului extinse spre extremități, arii de atrofie ale pielii la articulațiile degetelor (pete Kollodium), teleangiectazii și hiperkeratoze la rădăcina unghiei

Diagnostic suplimentar

- **CK**: de multe ori semnificativ mărită (poate fi totuși normală în evoluții cronice sau în stadiu inactiv); VSH adesea normal
- **serologie**: ANA, RF, AMA, confirmarea anticorpilor asociați miozitelor (Mi-2, SRP, Jo-1, U1-nRNP, PM-Scl, Ku)
- **EMG**: combinație de activitate spontan patologică (potențiale de fibrilație și unde pozitive ascuțite) cu unități miopatice tipice (în stadiul acut 47-74% dintre cazuri), descărcări pseudomiotone, cu EMG neconcludent în cca 10%
- **scintigramă – pirofosfat**: test de investigare pentru mușchii afectați
- **eventual spin-tomografie nucleară**: confirmarea unui edem muscular în imaginea-T2, evoluția proceselor de reparație, atrofii (la centre specializate se pretează și sonografia musculară)
- **biopsie**: dintr-un mușchi serios afectat, neexaminat înainte electromiografic
- **depistarea tumorilor**

Diagnostic: biopsie

Terapie

- **prednison**: debut cu 1-2 mg/kg corp/zi, după instalarea unei ameliorări vizibile în decurs de 1-3 luni reducerea cu atenție a dozei (de ex. 5 mg la fiecare 4 săptămâni), după atingerea unei doze mai reduse (de ex. 40 mg/zi) este posbilă trecerea la administrare de 2 ori pe zi
- **azathioprină**: 2 mg/kg corp/zi, dacă este vorba de o formă clinică gravă sau dacă glucocorticoizi nu au efectul scontat după 1-3 luni sau necesarul de glucocorticoizi este permanent peste pragul Cushing
- **alternative**: eventual ciclofofamidă (2 mg/kg corp), metotrexat sau ciclosporină A dacă este necesar un efect rapid pentru manifestările secundare din cursul internării
- **imunoglobuline intravenoase** de probă
- plasmaferează ineficace

2.22.5.3. *Miozita cu corpusculi incluși [22; 100, 259]*

Genetică: cu precădere apariție sporadică (etiologie necunoscută); formă ereditară (autosomal-dominantă sau autosomal-recesivă) cu debut timpuriu al bolii (vârsta 15-40 ani), M : F = 3 : 1
Boli asociate: colagenoze (sindrom Sjörgen, sclerodermie, lupus eritematos, dermatomiozită), boli autoimune (15%), fenomen Raynaud, diabet zaharat, boală coronariană, neuropatii senzitive cronice, alcoolism, ciroză hepatică, ulcer duodenal; este neclar cum apare asocierea cu aceste afecțiuni
Patologie: cu precădere infiltrate endomisiale limfocitare (predominant celule T8), sindrom miopatic, confirmare cu microscopul electronic a structurilor-filament intravacuolare și/sau intranucleare
Tablou clinic: debutul bolii de cele mai multe ori > 50 de ani (totuși sunt cunoscute manifestări înainte de 20 de ani); tablou clinic foarte variabil în privința manifestării deficitelor:

- **tipic**: pareze latente, accentuate proximal și la membrele inferioare cu centrul de greutate în M. cvadriceps, precum și în flexorii și extensorii antebrațului
- **variante**:
  - *evoluție asimetrică* eventual accentuată focal (cvadriceps, iliopsoas, triceps brahial, biceps brahial, musculatura paravertebrală)
  - *manifestare primar distală*
  - tulburări de deglutiție, participarea musculaturii mimicii
- individual la început suferințe mialgice; adesea atrofii importante ale mușchilor afectați, reflexe idiomusculare normale sau diminuate
- **neafectați**: extrinseci oculari, inimă

Diagnostic suplimentar

- **EMG**: ca la polimiozită; parțial și modificări neurogene preexistente cu activitate spontană patologică și potențiale polifazice mari ca rezultat al coparticipării sistemului nervos periferic
- **biopsie musculară**: confirmarea așa-numitelor "vacuole cu margine netă" în fibrele musculare cu incluziuni filamentare în vacuole și nuclei; cu toată asemănarea incluziunilor cu particule virionice nu s-a reușit până acum o marcare cu anticorpi antivirali

Diagnostic: tablou clinic și biopsie
Diagnostic diferențial

- **forma cronică de evoluție a polimiozitei** este de multe ori nediferențiabilă clinic și electrofiziologic de miozita cu corpusculi incluși, diferențiere posibilă numai cu ajutorul biopsiei musculare
- **îmbolnăvire limitată la motoneuronii periferici** (atrofie musculară spinală (p. 163), scleroză laterală amiotrofică incipientă (p. 162): diferențierea în cazul existenței atrofiei manifeste și modificărilor EMG neurogene este de multe ori imposibilă, astfel că și în diagnosticul diferențial al bolii neuronului motor este necesară adesea o biopsie musculară
- **sindrom postpoliomielitic** (→ p. 80)

Terapie

- **steroizi**: până acum rezultate contestabile ale studiilor; individual succese cu ameliorarea, respectiv oprirea progresivității timp de 6 luni până la 5 ani după administrare de 20-60 mg Prednison la 2 zile (s-au descris și agravări sub steroizi, cu toată remisiunea CK §33ţ)
- **ciclofosfamidă** 2 mg/kg corp/zi
- administrarea intravenoasă de imunoglobuline poate fi probabil eficace

2.22.5.4. *Miozita oculară*

Tipuri

- **formă exoftalmică acută**: dureri unilaterale, pareze ale mușchilor oculari, ptoză, edem al pleoapelor, conjunctivită, protruzie bulbară, tulburări de vedere
- **formă cronică**: diplopie, reacție inflamatorie redusă

Diagnostic suplimentar: CT de orbită: îngroșarea mușchilor
Terapie: steroizi

2.22.5.5. *Miozita granulomatoasă*

Cauze: boala Boeck (la 20-54% dintre cazuri, p. 110), hipertireoză, paraneoplazie, vasculită (p. 67), toxoplasmoză (p. 105), lues (p. 100), tuberculoză

Tipuri

- **formă acută**: în boala Boeck: dureri, uşoară astenie, adesea tulburări de deglutiţie, granuloame celulare epiteloide confirmabile în biopsia musculară, răspuns trecător pozitiv la terapia cu steroizi; dacă este lipsit de succes, atunci încercare cu azathioprină
- **formă cronică**: cu precădere femei > 50 de ani; astenie musculară accentuată proximal şi distal, rareori dureri

Diagnostic bioptic: infiltrate granulomatoase, celule epitelioide, celule uriaşe Langerhans

2.22.5.6. *Sindrom eozinofilie-mialgie*

Combinaţie de fasciită, miozită, eventual polineuropatie şi eozinofilie sangvină marcată, care au fost descrise după administrare de preparate cu conţinut de L-Triptofan

2.22.6. Miopatii toxice

2.22.6.1. *Miopatie alcoolică*

Fiziopatologie: se discută efectul toxic direct şi malnutriţia

Tablou clinic

- **forme acute de evoluţie**: dezvoltarea unei astenii rapid progresive în ore până la zile, proximale, ocazional asimetrice, mialgii manifeste, rabdomioliză, mioglobinurie, creştere uşoară până la importantă a CK, hipokaliemie şi hipofosfatemie
- **formă cronică de evoluţie**: mai frecventă, puţin dureroasă, astenie accentuată proximal cu atrofie musculară, adesea acompaniată de polineuropatie

Prognostic (ambele forme): ameliorare prin abstinenţă la alcool

2.22.6.2. *Miopatii induse de medicamente*

Substanţe declanşatoare

- **numai miopatie**: steroizi (vezi mai jos), zidovudin (este dificilă diferenţierea de miopatia indusă de HIV), cloroquin, colchicină, betablocanţi, ciclosporină, vincristin
- **suplimentar rabdomioliză/mioglobinurie**: reducător de lipide (mai ales în cazul insuficienţei renale concomitente), Acid ε-Aminocaproic, amfetamine, barbiturice, heroină, cocaină

Tablou clinic: astenie şi dureri musculare

Diagnostic suplimentar: EMG: frecvent, dar nu obligatoriu modificări miopatice, de cele mai multe ori fără activitate spontană

2.22.6.3. *Miopatia steroidiană*

Generalităţi: declanşarea cu precădere prin steroizi fluorizaţi; relaţie semnificativă între doza cumulativă şi apariţia miopatiei

Tablou clinic

- **manifestare** la cca 1 săptămână până la 4 luni după începerea terapiei, de cele mai multe ori cu instalare rapidă
- **astenie musculară**, proximal accentuată, cu participarea muşchilor flexori ai capului şi musculaturii respiratorii; este posibilă şi afectarea exclusivă a musculaturii respiratorii
- **ameliorare** în decurs de 3 luni după întrerupere

Terapie: eventual schimbarea steroizilor fluorizaţi cu nefluorizaţi; fizioterapie

Prognostic: remisiune completă după întrerupere

2.22.7. Boli miastenice

2.22.7.1. *Miastenia gravis*

Epidemiologie: incidență 2-5/ 1 milion de locuitori/an, prevalență cca 1/10000, F: M = 3:2; vârf de îmbolnăvire pentru femei în decada 2-3 și pentru bărbați în decada 5-6

Etiologie:neclară; mecanisme discutabile:

- **dispoziție genetică**: pentru aceasta pledează o asociere cu anumite tipuri de HLA
- **infecție în antecendente cu viruși** în 10% din cazuri
- **modificările timus-ului** (la 65% sub forma hiperplaziei timusului, la 10% sub forma unui timom) par să joace un rol important; în miastenii autoimune pot fi confirmate cu mare regularitate în timusul modificat celule mioide, care poartă receptori de acetilcolină; acești receptori de acetilcolină pot fi recunoscuți de limfocitele-T nou formate în timus drept autoantigene; aceste celule-T sunt atunci activate și migrează la periferie pentru a induce formarea anticorpilor AchR (receptori), care blochează sau distrug receptorii periferici de acetilcolină [859]

Fiziopatologie

- **legarea auto-anticorpilor policlonali la receptorii-Ach postsinaptici** → scăderea receptorilor de Ach ce se află pe placa neuromusculară prin
  - ➢ *activare de complement* → leziunea membranei postsinaptice
  - ➢ *descreșterea receptorilor Ach*
  - ➢ *blocarea pozițiilor de legătură*, prin anticorpi depuși

Boli asociate: tiroidită, hipertiroidie, hipotiroidie, oftalmopatie endocrină (cu și fără boala Basedow), colagenoze (LES, deramtomiozită, artrită reumatoidă, sindrom Sjörgen), sarcoidoză

Clasificare după Ossermann [587]

- **I**: formă oculară: ptoză și diplopie, unilateral sau bilateral, prognostic bun; cca 40% dezvoltă o formă generalizată în decurs de 2 ani, după 4 ani nu mai este probabilă o agravare a bolii
- **IIa**: formă ușoară generalizată cu participare oculară și răspuns bun la inhibitori de colinesterază
- **IIb**: formă ponderat manifestă generalizată cu participare bulbară, evitarea musculaturii respiratorii
- **III**: formă generalizată acută, cu evoluție gravă, rapid progresivă, cu participare bulbară și insuficiență respiratorie, prognostic prost cu mortalitate ridicată
- **IV**: forme cu evoluție cronică gravă, din tipul I, II și III în antecedente, prognostic prost cu rezistență mare la terapie și mortalitate ridicată

Tablou clinic

- **astenie musculară**, dependentă de efort, accentuată proximal, cu participarea musculaturii cervicale, ocazional și asimetric, în mod tipic cu accentuare în decursul zilei; rareori și simptomatică predominant dimineața; evoluție variabilă, cu fluctuația asteniei musculare timp de luni și ani; exacerbare prin infecție generalizată; apar atrofiile musculare; reflexele idiomusculare sunt prezente; fără deficite sensibile
- **simptome oculare (adesea suferințe inițiale)**: diplopie, ptoză
- **simptome bulbare**: tulburări de deglutiție, dizartrie, dificultăți la masticație
- **medicamente care pot acționa prin amplificarea simptomelor**: relaxante musculare (hipersensibilitate!), antibiotice (aminoglicozide, tetracicline, penicilină în doze mari), anestezice locale, antiaritmice, fenitoin, benzodiazepine, barbiturice, litium, beta-blocanți, D-penicilamină, neuroleptice, antidepresive triciclice, medicamente antimalarice, corticosteroizi, contraceptive orale, hormoni tiroidieni

Examinare

- **testul Simpson**: închiderea pleoapelor după o privire îndelungată în sus
- **test dinamometru**: în ritm de 1 secundă apăsarea cu forță maximă, înregistrarea unei curbe a oboselii
- **scorul miastenic**: → p. 436

Diagnostic suplimentar

- **testul tensilon**: administrare de 2 mg edrophonium (Tensilon®) i.v. ca doză de test, după 1 minut în caz de toleranță (atenție: efecte secundare muscarinice = bradicardie) aplicarea restului dozei de 8 mg; după cca 30-45 secunde apare efectul
  - ➢ *contraindicație*: insuficiență respiratorie
  - ➢ *antidot*: 1 ml Atropină pregătită în prealabil

➢ *evaluare*: control clinic (de ex. ameliorarea ptozei sau a diplopiei) şi excitare repetitivă (dispariţia decrementului după administrare de Tensilon)

- **EMG cu stimuli repetitivi** (3 Hz) timp de 2 secunde

➢ *evaluare*: descreşterea amplitudinii potenţialului motor însumat la stimulul al 5-lea în comparaţie cu stimulul 1: o descreştere (decrement) de mai mult de 10% este patologică

➢ *locul excitării*: N. accesor la marginea posterioară a M. sternocleidomastoidian (inervaţia de la M. trapez; este cel mai bine tolerat de pacient, deoarece este un nerv pur motor, puţin dureros [731]), N. axilar în punctul Erb (inervaţia de la M. deltoid), N. facial în foramenul stilomastoidian (inervaţia de la M. orbicular), N. cubital la articulaţia mâinii (inervaţia de la eminenţa hipotenară: frecvent rezultate negative, deoarece simptomatologia este adesea accentuată proximal); stimularea mai multor nervi măreşte specificitatea examinării

- **EMG de fibră unică**: Jitter mărit
- **anticorpi-antireceptori-acetilcolină**: la forma oculară titru crescut numai în 60% (adesea nesemnificativ), cu forme generalizate în 98% (şi adesea semnificativ)
- **alţi anticorpi**: anti ţesutului tiroidian, musculatură, striaţii anti ADN
- **biopsie**: la semne importante miopatice are sens: confirmare imunohistochimică complementară posibilă la nivelul plăcii neuro-musculare
- **radiografie toracică, CT torace**: patologie timică
- **PET** cu Fluorodeoxyglucoză (FDG): confirmarea patologiei timice diseminate

Diagnostic: clinic, descreştere tipică la stimuli repetitivi, test Tensilon pozitiv şi/sau confirmare de anticorpi

Diagnostic diferenţial electrofiziologic

- **descreşterea** după stimulare repetitivă este tipică, dar nu specifică pentru miastenia gravis; alte boli în care pot apărea descreştere, miotonii (p. 292), paralizii periodice, glicogenoze tip V (p. 291), mitocondriopatii (p. 207)
- **modificări – EMG suplimentare importante de tip miopatic** la pacienţi fără confirmare de anticorpi trebuie să conducă la o biopsie musculară

Diagnostic diferenţial clinic

- **în cazul absenţei interesării ochilor/feţei/faringelui**: sindrom de oboseală cronică (p. 329)
- **la forme oculare seronegative**: miopatie mitocondrială (p. 207), distrofie oculo-faringiană (p. 284)
- **la tulburări de deglutiţie preexistente**: paralizie bulbară (p. 281)

Terapie [813]

- **principii**:

➢ *alegerea terapiei* se orientează după gravitate şi vârsta pacientului, nu după titrul anticorpilor

➢ *timectomie*: este terapia standard independentă de confirmarea CT/IRM a unui timom; în cazul timomului confirmat la orice vârstă, fără confirmare de timom la CT → mediastinoscopie până la cca 60 de ani; timectomie reuşită cu remisie importantă cu precădere în primii 1-2 ani după debutul bolii

➢ *măsuri invazive de terapie* numai la un diagnostic sigur (titru anticorpi/rezultate clinice sigure); atenţie: creştere falsă de titru (de la caz la caz, control!)

➢ *scopurile tratamentului*: remisiune completă şi capacitate completă de muncă; rezistenţa la tratament este rară

- **miastenie oculară**:

➢ *piridostigmin* (Mestinon®) 3-5 x 60 mg p.o.; rezultatul nu totdeauna mulţumitor

○ efecte secundare ale medicaţiei inhibitoare de colinesterază:

◆ muscarinice: scăderea presiunii sangvine, bradicardie, depresie respiratorie, secreţie bronşică crescută, incontinenţă urinară şi fecală, diaree, greaţă, vomă, colici digestive, transpiraţie mărită, miază

◆ nicotinice (suferinţe asociate cu astenie musculară): depresie respiratorie, dizartrie, disfagie, oboseală, crampe musculare şi fasciculare

◆ centrale: simptome delirante, migrenă, tulburări de somn, crize convulsive

➢ *corticosteroizi*: de ex. methylprednisolon (Urbason®) iniţial 60-80 mg/zi până la remisiune, apoi se scade săptămânal, eventual o doză mică de întreţinere

➢ timectomie numai în cazul timomului confirmat; alte imunosupresive sunt rareori indicate; sub steroizi şi/sau azathioprin s-a descris mai rar generalizarea [764]

- **miastenie generalizată**:
  - ➢ *piridostigmin* (Mestinon®): dozare în funcţie de efect, de ex. 60 mg p.o. la 4-5 ore, doza zilnică maximă 600 mg, în caz de minim matinal seara piridostigmin retard (Mestinon retard®)
  - ➢ *corticosteroizi*: de ex. methylprednisolon (Urbason®) 80-100 mg/zi (din cauza unei posibile înrăutăţiri iniţiale se începe lent); terapie până la remisiune, apoi reducere lentă
  - ➢ *azathioprin* (Imurek®) = terapie standard în caz de miastenie de gravitate medie şi mare: doză 2,5-3 mg/kg corp/zi iniţial şi mai mare
    - o scopul terapiei: leucocite 3500-4000/µl, limfocite 800-1100/µl, în caz de leucocite <3200/µl se opreşte medicaţia
  - ➢ *timectomie* dependentă de confirmarea CT/IRM a unui timom până la vârsta de 60 de ani, la confirmare de timom la orice vârstă
- **miastenie generalizată în caz de eşec/intoleranţă a terapiei**:
  - ➢ *ciclosporin* (Sandimmun®) 4-5 mg/kg corp/zi (controlul nivelului), numai în cazul funcţiei renale intacte pentru un timp limitat (cca 6 luni)
  - ➢ *imunoglobuline intravenos* 0,4 g/kg corp/zi timp de 5 zile (încă discutabil)
- **criză miastenă**: vezi mai jos

2.22.7.2. *Crize miastenice*

Declanşatoare: medicamentele care amplifică miastenia (vezi mai sus); boli secundare: frecvent crizele sunt precedate de oscilaţii în ceea ce priveşte gravitatea miasteniei, în evoluţia cărora se măresc sau se reduc de mai multe ori dozele de inhibitor de colinesterază
Tablou clinic: astenie musculară progresivă cu dispnee şi secreţie traheobronşică prin insuficienţa musculaturii respiratorii; agravarea lentă sau rareori acută: de cele mai multe ori în primii ani ai bolii
Supraveghere: în secţii de terapie intensivă, monitorizarea capacităţii vitale şi a saturaţiei O_2
Terapie

- **la nevoie se întrerup medicamentele care amplifică miastenia**
- **prostigmin în perfuzie** 4-8 (-12) mg/24 de ore, eventual bolus cu 1-3 mg
- **atropină** 3-5 x 0,5 – 1 mg s.c. împotriva efectelor secundare muscarinice ale prostigminului
- **imunosupresive** (p. 413): prednison 100 mg/zi, debut lent cu 25 mg/zi din cauza posibilei agravări iniţiale; la pacienţi deja intubaţi începerea imediată a terapiei cu doză mare de-prednison (100-1000 mg/zi), după stabilizare azathioprin (p. 409)
- **tratamentul concomitent al infecţiei** (ATENŢIE: antibiotice care amplifică miastenia: aminoglicozide, tetracicline, peniciline în doze mari)
- **plasmaferează**
- **eventual imunoglobuline**
- **indicaţie pentru respiraţie**: CV < 15 ml/kg corp; volum de inspiraţie <5 ml/kg corp; frecvenţa respiraţiei >35/minut; pO_2 < 80 mm Hg; pCO_2 > 50 mm Hg

Diagnostic diferenţial

- **cauze**:
  - ➢ *supradozarea inhibitorului de colinesterază*
  - ➢ *reducere posibilă* după medicaţie imunosupresivă
- **simptome**: agitaţie, transpiraţie, mioză, diaree, crampe musculare, spasme
- **diferenţiere clinică** a crizelor miastenice şi colinergice uneori imposibilă, atunci se face test Tensilon (vezi mai sus): interpretare: ameliorare clinică → crize miastenice; la agravare întreruperea testului şi 1-3 mg atropină i.v.
- **terapia crizelor colinergice şi insenzitive**: sub supravegherea intensivă şi cu pregătirea intubării, se întrerupe temporar inhibitorul de colinesterază, 6 x 1-2 (-8) mg atropină i.v. în funcţie de manifestarea efectelor secundare muscarinice: optimizarea terapiei imunosupresive, de la caz la caz şi plasmaferează

Lambert-Eaton-Sindrom → în paraneoplazii p. 123
Botulism → p. 102

2.22.8. Boli cu activitate musculară anormală

2.22.8.1. *Crampe musculare*

Cauze: boli ale cornului anterior, polineuropatii, numeroase miopatii, efecte secundare ale medicamentelor, boli obstructive arteriale periferice, ciroză hepatică, uremie

Factori predipozanți: solicitare fizică, privare de somn, deshidratare, tulburări electrolitice, dialize, sarcină

Fiziopatologie: neclarificată în mod cert; apariția crampelor după anestezie spinală și blocade ale nervilor periferici pledează pentru o patogeneză distală

Tablou clinic: contracții vizibile, palpabile ale unui mușchi sau ale părților unui mușchi, apărând spontan sau după contracție voluntară, singulare sau însoțite de fasciculații; apariția este necorelată cu intensitatea contracției declanșatoare care poate fi încheiată prin întinderea pasivă a mușchiului

Terapie

- preparate de magneziu (de ex. Magnesium Veria® 3x 1 drg.)
- chininsulfat (de ex. Limptar®) 1-2 tbl. seara; se vor avea în vedere efectele secundare și combinațiile cu alte medicamente
- carbamazepin, phenytoin, procainamid

Stiff man sindrom → vezi paraneoplazii p. 123

2.22.8.2. *Neuromiotonie (Sindrom Isaacs) [527]*

Fiziopatologie: instabilitate electrică a membranei axonului în zona terminală a α-motoneuronilor; se bănuiește drept cauză un proces autoimun sau paraneoplazic, confirmare parțială prin prezența anticorpilor anti-canal de K ale nervilor periferici [748]

Boli asociate

- **polineuropatii**: NSME (p. 244), polineuropatie paraneoplazică (p. 121)
- **timom** cu anticorpi-antireceptori de Ach (fără miastenie)
- rigiditate musculară (cu precădere distal și în regiunea nervilor cranieni, tresăriri, crampe, miochimii amplificate după contracții, în hiperventilație și la ischemie, poziție anormală a membrelor superioare și inferioare (flexiune persistentă sau extensie a degetelor mari de la picioare), eventual transpirație
- **cedarea** simptomelor la contracții repetitive
- **persistență** în somn, sub narcotice, la blocajele nervilor periferici
- **sistarea** activității după blocarea transferului neuromuscular prin curara

Diagnostic suplimentar

- **EMG**: descărcări ulterioare la stimularea periferică a nervilor și după percutare; dublete, triplete, activitate spontană de tip interferențial

Diagnostic: confirmarea activității musculare continue (EMG) care persistă sub anestezie și care dispare la administrare de miorelaxante

Terapie: carbamazepin, phenytoin

Evoluție: adesea remisiune spontană după mai mulți ani

2.22.8.3. *Sindrom-Mialgie-Fasciculație-Crampă*

Sinonim: *cramp – fasciculation syndrome, benign motor neuron disorder*

Tablou clinic[559]: debut în decadele 3-7; crampe musculare dureroase și fasciculații accentuate la extremități, amplificare la efort, acompaniat adesea de ușoară polineuropatie axonală

Diagnostic suplimentar

- **EMG**: confirmarea fasciculațiilor, *absența* semnelor axonale de denervare (potențiale de fibrilație și unde pozitive ascuțite) după stimulare repetitivă

Terapie: Încercare cu carbamazepin

2.23. Boli ale sistemului nervos autonom

S. Braune (versiune medicală de Alexandrina Rotar)

2.23.0.1. *Generalităţi*

Principii anatomice/fiziologice

- **receptori**: baroreceptori arteriali, receptori cardiopulmonari, chemoreceptori, receptori viscerali → aferenţe prin N. glosofaringean şi N. vag
- **structuri centrale nervoase**: nucleu solitar, ambiguu, dorsal al vagului, căi ventro-laterale bulbare-rostral, hipotalamus-hipofiză, cortical în special în regiunea insulară bilateral, precum şi frontobazal → coloanele intermediolaterale ale măduvei spinării
- **eferenţe neuronale**:
  - ➢ *eferenţe simpatice* preganglionar prin coloane intermediolaterale spre trunchiul simpatic şi postganglionar spre ochi, inimă, rinichi, suprarenale, vase arteriale şi venoase, vezică, glande sudoripare, organe sexuale
  - ➢ *eferenţe parasimpatice* în N. oculomotori spre ochi, în N. vag spre inimă, tract gastrointestinal, organe sexuale, vezică
- **activitate hormonală**: lobul anterior al hipofizei → suprarenale; lobul posterior al hipofizei

Etiologie

- **boli primare ale sistemului nervos autonom**: geneză idiopatică în cadrul unei boli neurodegenerative respectiv al unui defect enzimatic congenital:
  - ➢ *insuficienţă autonomă izolată* (termen anterior: hipotonie ortostatică idiopatică, sindrom-Bradbury-Eggleston): model de lezare predominant postganglionar
  - ➢ *insuficienţă autonomă în boala Parkinson* (p. 165) (prevalenţă neclară, 14-70%); lezare importantă postganglionară, participare neclară a părţilor preganglionare
  - ➢ *insuficienţă autonomă în atrofia multisistemică* (p. 172) (AMS) (97%): degenerare striatonigrală (DSN), atrofie olivo-ponto-cerebeloasă (OPCA), sindrom Shy-Drager, forme mixte; model de lezare predominant preganglionar
  - ➢ *neuropatie ereditară motorie şi senzitivă* (NEMS) (p. 244) tip I şi II
  - ➢ *neuropatie ereditară senzitivă autonomă* (NESA) tip III (sindrom Riley-Day, dizautonomie familială) tip IV, tip V
  - ➢ *amiloidoza familială cu neuropatie*
  - ➢ *deficit dopamin-β-hidroxilază*: boală rară; hipotonie posturală mai ales în copilărie, neurologic neconcludent, eventual ptoză uşoară; lipsa confirmării noradrenalinei şi adrenalinei în ser, nivel crescut de dopamină
  - ➢ *boala Fabry*: boală transmisă x-cromozomial; cu acumulare de glicolipide liozozomale prin mutaţia genei α-galactosidază cu depozitarea de ceramidtrihexosid în ţesuturi
  - ➢ *sindrom-tahicardie posturală* (STPO): tahicardie dependentă de ortostatism cu vertij şi tulburări presincopale sau sincopale, geneză neclară, la cca 50% dintre pacienţi confirmarea unei leziuni postganglionare a eferenţelor simpatice
- **boli secundare ale sistemului nervos autonom** = participarea sistemului nervoş autonom în cadrul unei boli de bază:
  - ➢ *lezare preganglionară*: leziune medulară deasupra de T5 – trunchi cerebral, diencefal, (traumatism, compresiune, ictusuri), toxic (alcool, fenotiazine, barbiturice, antidepresive), tetanus
  - ➢ *lezare postganglionară*: diabet zaharat (p. 247), privare de alcool (p. 248), amiloidoză primară, neuropatie/sindrom Guillain-Barré acut inflamator (p. 250), porfirie acută (p. 215), paraneoplazie (împreună cu sindrom Lambert-Eaton sau neuropatie senzitivă), AIDA-related Complex (ARC), AIDS, toxic (cisplatină, vincristină, amiodaronă, acrilamid, metale grele, solvenţi organici), traumatic (leziunea plexurilor), neuropatie panautonomă acută, boală-Chagas

Tablou clinic: toate bolile sistemice ale sistemului nervos autonom au următoarele simptome, cu manifestări semnificative diferite şi combinaţii: tulburări de reglare cardiovasculară (ameţeală ortostatică, sincope), tulburări de motilitate gastrointestinală (senzaţie de balonare, greaţă, constipaţie, scădere ponderală), tulburări ale vezicii (incontinenţă, retenţie urinară), tulburări de erecţie/ejaculare retrogradă, tulburări de sudoraţie (hipo-/anhidroză), tulburări de acomodare, senzaţie de frig la extremităţi

Terapie: în principiu orientată după simptome, vezi la fiecare sindrom în parte

2.23.0.2. *Tulburări de reglare cardiovasculară neurogenă*

Etiologie (→ la generalităţi p. 302)

Tablou clinic: vertij ortostatic nesistematizat sau oscilant, evenimente sincopale ortostatice (negru în faţa ochilor) sau simptome presincopale (tremurături în faţa ochilor), senzaţie de tensiune sau dureri bilaterale ale centurilor scapulare şi cervicale (*coat-hanger pain*), astenie generală şi

oboseală, senzație de rece la extremități; în sindromul tahicardie posturală (STPO) în plus tahicardie subiectivă dependentă de ortostatism

Diagnostic

- **hipotensiune ortostatică**: măsurarea presiunii sangvine după patru minute de clinostatism și 3 minute de ortostatism; rezultat patologic în cazul:
  - *scăderii TA sistolice* cu minim 20 mm Hg sau
  - *scăderii TA diastolice* cu minim 10 mmHg în timpul celor 3 minute de ortostatism [18]
- **sindrom tahicardie posturală (STPO)**: măsurarea frecvenței cardiace după 4 minute de clinostatism și peste 5 minute de ortostatism, rezultat patologic în cazul creșterii frecvenței cardiace la peste 120/minut, respectiv la o creștere cu minim 30/minut față de repaus timp de minim 50% din timpul măsurat [474]

Diagnostic suplimentar

- **testarea mecanismelor de reglare cardiovasculară**: măsurare continuă, neinvazivă a TA și frecvenței cardiace (Metoda - Finapres®) în condiții standardizate în timpul:
  - *ortostațiunii active și pasive (masă basculantă) timp de minim 90 secunde*
  - *respirație profundă cu 6 cicluri de respirație/minut*
  - *manevra Valsalva timp de 15 secunde*
  - *contracție musculară izometrică timp de maxim 3,5 minute*
  - *calcul mintal timp de maxim 1 minut*
- **testarea inervației cardiace**:
  - *variabilitatea frecvenței cardiace* la respirație profundă → inervație vagală
  - *analiza variației frecvenței cardiace* cu ajutorul analizei-*time-domain* → inervație simpatică și parasimpatică
  - *scintigrafie miocardică* cu metaiodobenzilguanidină (MIBG)) → integritate funcțională a eferențelor simpatice postganglionare ale inimii
- **precizarea noradrenalinei** în repaus și la efort standardizat (în funcție de laborator, diferit; de ex. ortostatism, ergometrie)

Diagnostic diferențial

- **hipotensiune ortostatică indusă medicamentos**: antihipertensive, vasodilatatoare, fenotiazine, butirofenone, antidepresive tri- și tetraciclice, antagoniști ai dopaminei, L-DOPA, selegilină
- **hipotensiune ortostatică ne-neurogenă**:
  - *deficit relativ de volum* prin aport insuficient sau pierdere crescută de lichide
  - *reducerea forței cardiace* prin infarct, insuficiență, tulburări de ritm, pericardită constrictivă, hematom pericardiac, stenoze valvulare
  - *repaus la pat* timp mai îndelungat (de la 3 la 7 zile)
  - *boli endocrine*: hipotireoză, insuficiență a suprarenalelor, insuficiență a lobului anterior hipofizar, hipoaldosteronism, sindrom adrenogenital, hipersecreție-ADH (sindrom Schwarz-Bartter, asociat în 80% cu carcinom bronșic cu celule mici)

Terapie

- **cauzală**:
  - *deficit dopamin-β-hidroxilază*: substituție cu L-threo-dihidroxifenilserina (L-threo-DOPS, precursor al noradrenalinei): 2 x 100-300 mg/zi p.o (nu se găsește în comerț, producător Fa. Sumitomo [Japonia]. Reprezentanță la Londra, tel. 0044 181 956 2242)
  - *forme secundare*: terapia afecțiunii de bază, dacă este posibil
  - *polineuropatie autonomă diabetică*: α-Liponacid (Thioctacid®) 600 mg/zi i.v. timp de 21 zile, apoi 600 mg/zi p.o.
- **simptomatică**:
  - *hipotensiune ortostatică*: alegerea măsurilor terapeutice depinde de constelația simptomelor individuale și de gravitate
    - măsuri fizice:
      - mărirea volumului vascular: regim bogat în sare (1200 mg/zi) și așezarea nocturnă la înălțime a părții superioare a corpului cu ≥ 12^0 cu un aport suficient de lichid de 2-3 l/zi

◆ micşorarea distribuţiei ortostatice a volumului sangvin: sculare lentă, încrucişarea picioarelor în poziţie şezândă, poziţii ghemuit, 6-8 mese mici pe zi în cazul dereglării ortostatice postprandiale, ciorapi de protecţie adecvaţi

○ farmacoterapie:

◆ simpatomimetice în timpul zilei până la cca ora 17, la 3-4 ore: etilefrin (Effortil®) (direct şi indirect simpatomimetic) până la 75 mg/zi sau midodrin (Gutron®) (direct simpatomimetic), 2,5-10 (până la 40) mg/zi

◆ corticoizi minerali: fludrocortison (Astonin H®): 0,1-0,5 mg/zi

○ ATENŢIE!: hipersensibilitate iniţială la simpatomimetice, supraîncărcare cu lichide, exacerbarea hipertensiunii nocturne (valorile sistolice fiind acceptabile până la 180 mm Hg)

➢ sindrom tahicardie posturală (POTS): β-blocanţi, de ex. propranolol (Dociton) 30-160 mg/zi în funcţie de răspunsul clinic, eventual suplimentar fludrocortison (Astonin H®) 0,1-0,2 mg/zi, midodrin (Gutron) 2-5 (-10) mg/zi

Controlul evoluţiei: greutate corporală, frecvenţa sincopelor ("calendarul crizelor"), perioadă fără simptome, monitorizarea TA timp de 24 de ore

2.23.0.3. *Tulburări neurogene gastrointestinale de motilitate*

Etiologie (→ la generalităţi p. 302)

Tablou clinic: senzaţie de plin precoce, greaţă, vomă, senzaţie de presiune abdominală, constipaţie, pierdere în greutate

Diagnostic suplimentar: radiografie abdominală pe gol, tranzit baritat cu imagini tardive sau scintigrafie de golire a stomacului cu Tc99m

Diagnostic: confirmarea unei goliri incomplete a stomacului şi/sau timpului de trecere prelungit (gastropareze, pseudoobstrucţii cronice)

Diagnostic diferenţial

- **indus medicamentos** ca efect secundar anticolinergic între altele la antidepresive triciclice
- **obstrucţie mecanică** a tractului gastrointestinal

Terapie

- **schimbarea alimentaţiei**: alimentaţie bogată în substanţe balast, aport suficient de lichide
- **medicamentos**: laxative din plante cu aloe şi/sau Sennae, lactuloză 3-4 x 5-30 g/zi, domperidon (Motilium) 3 x 10 mg/zi (determină motilitatea primară a esofagului şi stomacului), cisaprid (Alimix, Propulsin) 3 x 5- 10 mg/zi (determină motilitatea întregului tract gastrointestinal), eritromicină 3 x 250 mg/zi (ca analog al stimulării motilităţii)

2.23.0.4. *Tulburări vezicale neurogene*

Baze neuroanatomice şi fiziologice

- **arcuri reflexe**:
  - ➢ *conexiuni supraspinale*:
    - girus frontal superior/lobul paracentral → nuclei pontini; controlul conştient al vezicii
    - cerebel (nuclei fastigiali, vermis) → nuclei pontini
  - ➢ *reflex spino-bulbo-spinal*: aferenţe senzitive de la M. detrusor → punte → eferenţe motorii către M. detusor
  - ➢ *reflex detrusor-sfincter*: aferenţe senzitive de la M. detrusor → nucleu ruşinos (nucleul lui Onuf) în conul medular → eferenţe motorii prin N. ruşinos către M. sfincterian extern al uretrei
  - ➢ *reflex sfincter-cortex-sfincter*: aferenţe senzitive de la sfincterul extern → aferenţe spinocorticale şi eferenţe corticospinale → eferenţe motorii prin N. ruşinos către M. sfincterian extern al uretrei
- **inervaţie periferică a vezicii**:
  - ➢ *eferenţe*:
    - M. detrusor: eferenţe simpatice prin N. hipogastric din T11 până la L2 cu precădere către colul vezicii şi trigon ("sfincter intern"), eferenţe parasimpatice din S2 până la S4 prin N. pelvini cu precădere către corpul vezicii; contracţie detrusor cu ajutorul acetilcolinei
    - M. sfincter extern al uretrei: prin N. ruşinos din S2 până la S4
  - ➢ *aferenţe*: peretele vezicii (M. detrusor) prin N. pelvini, uretră prin N. ruşinos

Etiologie (→ vezi la generalităţi p. 302)

Clasificare

- **tulburări ale vezicii prin leziune (i) situate deasupra conului medular:**

- *tablou clinic*: incontinenţă, necesitate imperioasă de a urina, polachiurie
- *mecanisme patologice* (posibile forme mixte):
  - hiperreflexia detrusorului: fără reziduu, flux uretral şi sfincter corecte; fără complicaţii
  - disinergie sfincteriană/detrusor: reziduu normal sau crescut; flux uretral cu micţiune sacadată; complicaţii: presiune pe detrusor crescută → stagnare → insuficienţă renală (mai rapidă decât la areflexia de detrusor)

- **tulburări ale vezicii în leziune (i) ale conului medular, ale cozii de cal şi/sau a inervaţiei periferice:**
  - *tablou clinic*: început greoi al micţiunii, incontinenţă fără senzaţie de presiune a vezicii
  - *cauză*: areflexia detrusorului: reziduu vezical în cantitate mare, flux uretral fracţionat; complicaţii: supradilatare, stază → insuficienţă renală (mai lentă decât la disinergia sfincteriană / detrusor)

Examinare: excluderea efectelor secundare prin medicamente anticolinergice, spasmolitice, β-blocanţi, antagonişit de Ca^{++}: la bărbaţi palparea prostatei pentru excluderea unei obstrucţii uretrale; motricitate, starea reflexelor, sensibilitate (sindrom de con medular, sindrom de coadă de cal), reflex cremasterian (L1-L2), tonus al M. sfincterian extern anal (S3/S4), reflex-bulbocavernos (S3-S5), reflex anal (S3-S5)

Diagnostic suplimentar

- **constante urinare şi funcţionale renale**: (→ excluderea infecţiei vezicale, afecţiunilor renale)
- **reziduu vezical**: normal < 80 ml (→ funcţia detrusorului, stază)
- **cistoscopic, ecografic** (→ excluderea tumorii, leziunilor obstructive de evacuare, calculilor, fistulelor)
- **cistometrie urodinamică** (→ coordonarea funcţiei detrusorului cu a sfincterului, măsurarea fluxului şi presiunii uretrale)
- **EMG** M. sfincter extern al uretrei sau (mai simplu şi tot atât de sensibil), M. sfincterian extern anal (ambele inervate de N. pelvin din S3-S5)

Terapie

- **prin cauze medicamentoase**: schimbarea sau renunţarea la substanţa în cauză, dacă este posibil clinic
- **în cazul unui reziduu vezical crescut independent de cauză**: autocateterizare sau cateterizare 3-4 x/zi
- **în hipofuncţia detrusorului**: simptomatic cu inserţii, condom-urinar, medicamentos cu distigminbromid (Ubretid) 3 x 5 mg/zi
- **în hiperreflexia detrusorului sau în disinergia detrusor/sfincter**: simptomatic prin dispozitive anexe, condom-urinar, micţiuni la intervale regulate, eventual indusă prin percutare; medicamentos cu oxibutinin (Dridase®) 3 x 5 mg/zi sau flavoxat 3-4 x 200 mg/zi, eventual completat cu midodrin (Gutron®) 3 x 2,5-5 mg/zi

2.23.0.5. *Tulburări neurogene ale funcţiei sexuale masculine*

Etiologie:mielopatii, sindrom de con/coadă de cal, leziuni de plex sacrat, neuropatii (în special în diabet zaharat), boli sistemice cu participarea sistemului nervos autonom (de ex. b. Parkinson, AMS), leziuni ale hipotalamusului, efecte medicamentoase nedorite

Tablou clinic: libido redus, tulburări de erecţie (erecţia spontană menţinută = indiciu de tulburare psihogenă), ejaculare retrogradă

Diagnostic suplimentar

- **confirmarea unei tulburări de erecţie**: măsurări nocturne ale turgescenţei într-un laborator special "de somn"
- **confirmarea ejaculării retrograde**: confirmarea spermatozoizilor într-o probă de urină postcoitală
- **confirmarea unei boli sistemice a sistemului nervos autonom**: vezi la sistemele individuale
- **excluderea cauzelor ne-neurogene**:
  - *boli endocrine*: tulburări de funcţie tiroidiană, diabet zaharat (HBA1c), prolactin, testosteron
  - *cauze vasculare*: arteriografie sau cavernosografie, injecţii intracavernoase de papaverină pentru diagnosticul diferenţial dintre cauzele vasculare şi neurogene
  - *cauze psihogene*

Diagnostic: confirmare obiectivă a unei tulburări de erecţie sau ejaculare (vezi mai sus) cu determinarea cauzei

Terapie

- **verificarea necesităţii** în funcţie de suferinţa subiectivă

- **terapia afecțiunii de bază**, eventual schimbarea medicamentului în cazul etiologiei medicamentoase
- **într-o tulburare neurogenă de erecție**: yohimbin (Yocon-Glenwood) 1-3 x 5-10 mg/zi, aparate Vacuum, injecții intracavernoase cu papaverină (prin ambulanțe speciale)
  - ➢ *sildenafil* (Viagra)
    - o efect prin limitarea scăderii de cGMP în corpii cavernoși (cGMP determină o detensionare a musculaturii netede din corpii cavernoși)
    - o dozaj: 25-100 mg p.o. cca 1 oră înainte de actul sexual
    - o efecte secundare: complicații cardiace, migrene, înroșirea feței, suferințe gastrice
    - o contraindicații: afecțiuni cardiace, administrare de nitrați
- **în tulburări vasculare ale erecției**: intervenție chirurgicală cu ligatura venelor, respectiv revascularizare arterială

2.23.0.6. *Tulburări ale sudorației*

Anatomie/fiziologie: comanda termoreglării în aria hipotalamică posterioară cu temperatura nucleului ca valoare etalon; suplimentar, activare emoțională a sudorației → eferențe simpatice pentru glandele sudoripare cu acetilcolină ca principală substanță de transfer

Clasificare și etiologie

- **hiperhidroză primară**: neclar (mai ales local facial, axilar, palmar, plantar); prognostic favorabil cu involuție la vârste peste 50 de ani
- **hiperhidroză secundară**: mai ales în infecții, neoplazii, boli endocrine (mai ales generalizată)
- **hipo-/anhidroza**: polineuropatii cu interesare autonomă cu model de distribuție neregulat, atrofie multisistemică și insuficiență autonomă izolată cu distribuire uneori generalizată, leziuni ale trunchiului simpatic cu distribuție în etajul superior sau afectând o extremitate inferioară

Tablou clinic: hipo- sau anhidroză; regional (etajul superior, accentuate la extremități sau trunchi) respectiv generalizat sau hiperhidroză: local (facial, axilar, palmar, plantar), respectiv generalizat

Diagnostic suplimentar

- **test termoreglare**:
  - ➢ *principiu*: stimularea termoreglării sudorației în SNC prin creșterea temperaturii nucleare cu ceai de tei și 1000 mg ASS sau într-o cameră caldă cu evaluarea răspunsului sudoral prin schimbarea culorii alazarin-natriumsulfatului aplicat pe piele
  - ➢ *evaluare*: semicantitativă: model de distribuție a răspunsului sudoral modulat pre- și postganglionar
- **reacție simpatică la nivelul pielii (mSSR, *magnetic evoked sympathetic skin response*)**:
  - ➢ *principiu*: examinarea eferențelor simpatice cu ajutorul sudorației produse de modificări tensionale ("reflex galvanic al pielii")
  - ➢ *metodologie*:
    - o stimulare, cel mai bine de tip magnetic cervical (cea mai bună reproductibilitate și obișnuință mai redusă); principial se poate alege și oricare altă modalitate de stimulare (de ex. electric pe braț, acustic)
    - o conducere cu electrozi de suprafață de la nivel palmar sau plantar; referință = dosul mâinii, respectiv al piciorului; filtrare 0,5-2000 Hz
  - ➢ *afirmație*: test funcțional pentru examinarea fibrelor de calibru mai mic, de ex. în cadrul unei polineuropatii; diferențiere posibilă între perturbarea centrală și periferică prin examinare suplimentară a testului cantitativ sudoral axono-reflex (QSART, vezi mai jos)
  - ➢ *valori limită* [460]:
    - o palmar:

Lungimea brațului (acromion-vârf medius)

	74 cm	75-84 cm
♦ latență:	1,52 s	1,66 s

- ♦ diferență laterală maximă: 0,1 s
- ♦ amplitudine: > 0,7 mV

    - o plantar

Lungimea piciorului (spina iliaca-talpa piciorului)

	89-103 cm	104-118 cm
♦ latență:	2,24 s	2,44 s

- ♦ diferenţă laterală maximă: 0,14 s
- ♦ amplitudine: > 0,2 mV

- **test cantitativ sudoral axono-reflex (QSART)**:
  - ➢ *principiu*: stimularea eferenţelor simpatice postganglionare către glandele sudoripare cu ajutorul ionoforesei percutane a acetilcolinei cu folosirea reflexului axonal
  - ➢ *evaluare*: latenţă şi cantitate a răspunsului sudoral

Terapie

- ▪ **hiperhidroză primară**: în funcţie de suferinţa subiectivă, simptomatic cu topice antisudorale bazate pe legăturile de aluminiu (→ blocaj mecanic al secreţiei); eventual tratament sistemic cu bornaprin (folosirea efectului anticolinergic); în cazuri disperate simpatectomie
- ▪ **hiperhidroza secundară**: terapia afecţiunii de bază, în hipo-/anhidroză nici o terapie

2.23.0.7. *Tulburări de acomodare*

Etiologie

- **cauze ne-neurologice**:
  - ➢ *induse medicamentos*: midriază la antidepresive triciclice, anticolnergice, simpatomimetice, antihistaminice, cocaină, amfetamină, LSD; mioză la α-receptori blocanţi, opiacee, narcotice, barbiturice
  - ➢ *altele*: criză de glaucom, leziuni bulbare ale N. optic
- **leziunea eferenţelor parasimpatice**; oftalmoplegie internă (inflamator, traumatic), sindrom Adie (lezare idiopatică a ganglionului parasimpatic ciliar şi pierderea refelexelor pupilare)
- **leziunea eferenţelor simpatice** (→ sindrom Horner): mioză, ptoză (M. superior al pleoapei), enoftalmie (M. orbital)
  - ➢ *lezare centrală* cu hipohidroză a jumătăţii ipsilaterale a feţei, de ex. în Wallenberg – ş.a., sindrom de trunchi cerebral şi de diencefal (ictusuri, procese expansive cu precădere în trunchi, scleroză multiplă, siringobulbie) sau lezări ale măduvii cervicale (de ex. siringomielie)
  - ➢ *lezare preganglionară* cu hipohidroză în jumătatea ipsilaterală a feţei, de ex. leziuni ale ganglionilor simpatici cervicali inferior şi medii
  - ➢ *lezare postganglionară* parţial cu hipohidroză, când leziunea se află înaintea ramificării eferenţelor simpatice în fibre oculare şi sudorale la bifurcarea carotidelor, de ex. prin procese expansive (tumoare Pancoast, tumori mediastinale) şi leziuni în regiunea ganglionului cervical superior simpatic, modificări ale carotidei comune şi interne, leziune ale N. trigemen în traiectul său intracranian, precum şi ale ramului său oftalmic (sindrom Raeder), leziuni orbitare
- **leziunea eferenţelor simpatice şi parasimpatice** parţial alternative: sindrom Miller-Fischer, boli sistemice ale sistemului nervos autonom în boli neurodegenerative şi polineuropatii, leziuni pontine şi diencefalice

Tablou clinic

	Leziunea eferenţelor parasimpatcie	Leziunea eferenţelor simpatice
Diametrul pupilar	midriază	mioză
Reflex la lumină	negativ	menţinut
Postacomodare	negativ sau menţinut[1]	menţinut

[1]la o leziune izolată a nucleului Edinger-Wstphal pretecal în mezencefal se menţine reacţia de apropiere la un reflex luminos (semnul Argyll-Robertson în luesul cerebrospinal)

- **leziune unilaterală** → frecvent în leziunile traiectului extracerebral al eferenţelor
- **leziuni bilaterale** → mai frecvent în leziunile cerebrale (nucleul Edinger-Westphal/aria pretectală în deficite parasimpatice, respectiv hipotalamus, diencefal în deficite simpatice)

Diagnostic suplimentar

- **pupilometrie** cu cuantificarea diametrului pupilelor, respectiv a suprafeţei pupilelor la întuneric şi după stimuli luminoşi standardizaţi
- **test de provocare farmacologică**: aplicarea de soluţii pe cornee (ATENŢIE: variabilitate mare inter- şi intraindividuală prin biodisponibilitate multifactorial influenţată; condiţii standardizate de examinare şi valori normale necesare !)
  - ➢ *fenilefrina 2%*: dilataţie mare la lezare simpatică prin hipersensibilitate de denervare
  - ➢ *cocaină 4-10%*: nici o dilataţie/limitată în leziune simptatică pre- sau postganglionară
  - ➢ *amfetamina 0,5-1% sau tiramin 2-5%* nici o dilataţie/dilataţie limitată în leziune simpatică postganglionară
  - ➢ *pilocarpina 0,125%*: mioză accentuată în leziune parasimpatică (hipersensibilitate de denervare)

Diagnostic: tablou clinic, pupilometrie şi test de provocare farmacologic

2.24. Sindroame dureroase

M. Bär şi S. Braune (versiune medicală de C.D. Popescu)

2.24.0.1. *Generalităţi*

Clasificare fiziopatologică

- **durere nociceptivă** (nociceptor = terminaţie liberă a neuronului nociceptiv):
  - *durere somatică*: origine în piele, oase, muşchi, tendoane
  - *durere viscerală*: origine în organe interne, pleură, peritoneu
- **durere neurogenă [182]**:
  - *leziuni periferice*: Poli-/mononeuropatie, compresiunea nervilor, leziunea plexurilor, durerea bontului după amputaţie, distrofie reflexă simpatică (p. 321)
  - *leziuni centrale*: smulgere de rădăcină, leziunea tractusului spinotalamic/talamus
  - *leziuni combinate periferice/centrale*: nevralgie acută herpetică/postherpetică, sindrom dureros întreţinut simpatic, menigoradiculopatie
- **durere psihogenă**: dureri asemănătoare celor somatice, tulburări disociate, psihoze endogene

Clasificare după durata durerii

- **durerea acută**:
  - *durata:* <1 lună; >1 lună: durere cronicizată
  - *caracteristică*: declanşată de o boală specifică sau un traumatism; eficientă prin funcţia de avertizare; răspuns de stimulare vegetativă fiziologică; dispare concomitent cu vindecarea bolii
- **durerea cronică**:
  - *durata*: > 6 luni sau durere primară sau care depăşeşte timpul normal de vindecare
  - *caracteristică*: boală de sine stătătoare; nu avertizează, activitate vegetativă epuizată sau absentă
  - *factori de risc somatici*: formare de cicatrice interesând structurile neurale, sensibilizarea sistemului nociceptiv periferic şi/sau central prin leziuni, inflamaţii ale structurilor nervoase
  - *factori de risc psihici* ai cronicizării [294]
    - evitarea activităţilor sociale şi fizice
    - menţinerea suprasolicitării obişnuite în ciuda durerilor intense
    - exprimarea nonverbală: semnalizarea durerii prin mimică, gesticulare, poziţia corpului, nivelul vocii, intonaţia
    - ignorare
    - depresie înainte de instalarea durerii

Terminologie

- **alodinie**: declanşarea durerii printr-un stimul, care în mod normal nu cauzează o durere (exemplu: atingerea uşoară declanşează o durere arzătoare)
- **"anestezie dureroasă"**: sensibilitate spontană la durere într-o regiune lipsită de sensibilitate
- **cauzalgie**: durere arzătoare continuă cu alodinie şi hiperpatie în aria dureroasă după lezarea traumatică a nervului, adesea însoţită de disfuncţie vaso- şi sudoromotorie şi tulburări trofice ulterioare
- **disestezie**: sensibilitate anormală dezagreabilă
- **parestezie**: sensibilitate anormală fără a fi dezagreabilă
- **hiperestezie**: sensibilitate crescută la stimuli nedureroşi
- **hiperalgie**: sensibilitate crescută la stimuli dureroşi
- **hiperpatie**: sensibilitate crescută la un stimul şi în special la stimuli repetitivi, ca o undă de sensibilitate mărită, frecvent sub forma durerii explozive, cu proastă localizare a stimulului, cu latenţă la stimul, cu fenomene de iradiere şi ecou
- **nevralgie**: durere în regiunea unui nerv (= durere proiectată), frecvent percepută departe, distal de locul leziunii
- **durere iradiată**: în boli ale organelor interne; durere în dermatomul corespunzător (zonă Head), frecvent cu hiperalgie şi alodinie asociată cu contractură musculară în aceeaşi arie
- **durere pseudoradiculară**: iradierea durerii cu un caracter segmentar grosier, frecvent pornind de la ţesuturi, articulaţii şi ligamente
- **durere fantomă**: în membre amputate, disfuncţie de sensibilitate neplăcută permanentă sau cu caracter paroxistic, adesea se manifestă sub forma unor spasme dureroase

2.24.1. Dureri ale capului şi feţei

2.24.1.1. *Generalităţi*

Epidemiologie

- **prevalenţa speranţei de viaţă**: cca 70% pentru toate tipurile de migrene
- **prevalenţa punctuală**: 20-40% din populaţie
- **prevalenţa la şcolari**: 10-15%

Anamneză

- descrierea durerilor având în vedere vârsta primei manifestări, frecvenţa, periodicitatea, durata, intensitatea, calitatea, localizarea (accentuarea pe o parte – hemicranie), factori trigger, prodrom, simptome de însoţire: tară familială, medicaţie actuală a durerii de cap/medicaţie secundară

2.24.1.2. *Cefaleea tip "tensiune"*

Epidemiologie

- **prevalenţa speranţei de viaţă**: tip episodic 20-30%, tip cronic 3% din populaţie
- **distribuţia pe sexe**: M : F = 1,5 : 1
- **distribuţia pe vârste**: tip episodic: distribuire uniformă la toate grupele de vârstă, tip cronic: creştere o dată cu vârsta

Factori predispozanţi: depresie, anxietate, stres psihosocial, stări introvertite, suprasolicitare musculară, tulburări funcţionale ale aparatului masticator, insomnie, folosire incorectă a medicamentelor

Criterii diagnostice ale International Headache Society (IHS)

- **cefalee episodică de tip tensiune** :
  - *durata*: netratată 30 minute până la 7 zile
  - *caracteristică* (minim 2): compresivă până la dilatativă, nepulsatilă ("senzaţie de încorsetare", de şurub), activitatea zilnică neperturbată, cefalee bilaterală, nu se intensifică prin activitatea fizică
  - *simptome secundare* (maximal 1): hipersensibilitate la lumină, hipersensibilitate la zgomot, fără greaţă, fără vomă
  - *frecvenţă*: minim 15 zile/lună, minim 10 crize precedente
- **cefalee cronică de tip tensiune**:
  - *durata şi caracteristica*: mai sus
  - *simptome secundare* (maximal 1): greaţă, hipersensibilitate la lumină, hipersensibilitate la zgomot
  - *frecvenţă:* minim 15 zile/lună, maxim 6 luni de zile

Diagnostic diferenţial: procese înlocuitoare de spaţiu (PEIC), migrene (nu rareori dureri de cap combinate!), cefaleea indusă de medicamente, sinuzită, cefalee cervicogenă

Terapie [615]

- **principii**: instituirea unui calendar al crizelor migrenice; explorare şi examinare, pentru evitarea factorilor declanşatori ai crizelor; medicamentele reprezintă numai o parte a tratamentului
- **formă episodică**:
  - *tratament medicamentos*: ASS sau paracetamol în doze singulare de 500-1000 mg (max. 1500 mg/zi); alternativ ibuprofen 400-600 mg (max. 1200 mg/zi), naproxen 250-500 mg (max. 1000 mg/zi); frecvenţa administrării se limitează la max. 10/lună
  - *tratament topic*: ulei de mentă în regiunea temporală bilaterală
- **formă cronică**:
  - *tratament nemedicamentos:*
    - îndrumarea medicului pentru influenţarea aspectelor nefavorabile ale modului de viaţă (legate de un program zilnic suprasolicitant, poziţii nefiziologice ale corpului, lipsa de mişcare, lipsa somnului ş.a.)
    - tratament medical comportamental: relaxare progresivă după Jacobson, training la stres, EMG-biofeedback, tehnici cognitive
    - eficacitatea presopuncturii, acupuncturii, TENS până acum neconcludente statistic; neindicate sunt manevrele chiropractice, masajele
  - *tratament/profilaxie medicamentoasă*: indicată în cazul frecvenţei crizelor > 10 zile/lună, > 12 ore/zi şi > 3 luni, când modificările comportamentale, respectiv exerciţiile de detensionare nu sunt suficiente; nu se va administra nici un analgetic în mod regulat !

- amitriptilină (Saroten), respectiv amitriptilin-oxid (Equilibrin): săptămâna 1: 10-25 (15-30) mg la culcare; săptămâna a 2-a: 20-50 (30-60) mg, săptămână a 3-a şi 4-a: 30-75 (45-90) mg; de la săptămâna a 5-a (dacă este necesar) după indicaţie şi efect până la max. 150 (120) mg/zi; apariţia efectului după cca 14 zile
  - dacă este eficace: continuarea minim 6, maxim 9 luni, apoi pauză 4-8 săptămâni; în caz de recidivă: se reia tratamentul timp de 9-12 luni; la o nouă recidivă se impune tratament suplimentar cu măsuri protective
  - dacă este ineficace (apreciere cel mai devreme după 8 săptămâni!) sau în caz de contraindicaţie: doxepin (Aponal) 25-150 mg/zi, clomipramin (Anafranil) 75-150 mg/zi, schema de dozare ca la amitriptilină; în cazuri individuale eficace: mianserin (Tolvin) 30-60 mg/zi, maprotilin (Ludiomil) 75 mg/zi
- nu este finalizat studiul privind utilizarea inhibitorilor serotoninergici

2.24.1.3. *Migrene*

Epidemiologie

- **prevalenţă**: 10-30%; F:M = 3-4:1 la adulţi, 2:1 la tineri, 1:1 la copii
- **prima manifestare**: frecvenţă maximă între 15-25 de ani, după 40 de ani foarte rar
- **prevalenţa cea mai mare**: 25-50 de ani

Fiziopatologie: reglarea activităţii neuronale corticale (aura)/modulaţia activităţii neuronale în "Locus coeruleus" şi în nucleii trigemenului: funcţii antinociceptive diminuate ale trunchiului cerebral (sensibilitate la lumină şi zgomot) → modificarea tonusului vascular arterial cerebral, eliberarea substanţelor vasoactive (serotonină, calcitoninogene-related peptide CGRP) cu activarea prostanglandinelor şi altor mediatori → reacţie de inflamaţie aseptică perivasculară a arterelor durei → cefalee

Criterii diagnostice ale International Headache Society (IHS) [580, 581]

- **prodrom (facultativ)**: simptome de avertizare cu ore până la 1-2 zile înaintea unei crize de migrenă cu sau fără aură (modificarea dispoziţiei, foame intensă, hipo-/hiperactivitate, căscat frecvent între altele)
- **migrenă fără aură** (85-90%):
  - *durata*: netratată 4- 72 ore
  - *caracteristici* (minim 2): unilateral (60%), pulsatil, intensificare la activitate fizică, afectare importantă a activităţii diurne
  - *simptome secundare* (minim 1): greaţă, vomă, hipersensibilitate la lumină şi zgomot
  - *evoluţie*: cel puţin 5 atacuri ulterioare
  - *excluderea cauzelor simptomatice*
- **migrene cu aură** (10-15%)
  - *caracteristica aurei* (minim 2): unul sau mai multe simptome condiţionate central, dezvoltare paralelă sau consecutivă, durata simptomelor maxim 60 minute, interval între aură şi durerea de cap maxim 60 minute
  - *evoluţie*: cel puţin 2 atacuri ulterioare
- **migrene cu aură tipică**: frecvent fenomene vizuale sau tulburări de sensibilitate, mai rar disfazie, hemipareză; fenomene complet reversibile
- **migrenă cu aură prelungită**: rareori; minim un simptom de aură durează mai mult de 60 minute şi mai puţin de o săptămână; lipsa confirmării rezultatelor patologice în formarea imaginii
- **migrene hemiplegice familiale**: hemipareze în cadrul aurei: minim o rudă de gradul 1 cu crize identice; nu se referă la familii cu diferite tipuri de migrene
- **migrena bazilară**: tulburări semnificative funcţionale ale trunchiului cerebral (dizartrie, vertij, tinitus, hipoacuzie, diplopie, ataxie, parestezii bilaterale sau pareze, tulburări ale conştienţei) sau ale ambilor lobi occipitali (tulburări de vedere), cel mai frecvent la tineri adulţi; ATENŢIE! interpretare greşită prin simptomele secundare de anxietate/hiperventilaţie
- **aura migrenoasă fără cefalee**: evoluţie descrescătoare a durerilor la pacienţi mai vârstnici: rareori apariţie primară/exclusivă sub această formă
- **migrene cu debut acut de aură**: simptomele se dezvoltă în mai puţin de 5 minute; necesară excluderea AIT

- **migrene oftalmoplegice**: pareze ale unuia sau al mai multor mușchi oculari (N. III>N.VI>>N.IV); de regulă apariția concomitentă cu sindromul cefalalgic este mai rară; pareza poate persista câteva zile după dispariția durerii; excluderea sindromului-Tolosa-Hunt și a altor cauze simptomatice
- **migrene retiniene**: scotom monocular sau amaurozã unilateralã pentru maxim o orã în corelare cu cefalea este necesară excluderea cauzelor vasculare (amaurosis fugax)
- **status migrenos**: menținerea durerii în ciuda tratamentului, mai mult de 72 de ore, intervale lipsite de durere (inclusiv somn) mai scurte de 4 ore; frecvent în corelație cu abuzul de medicamente
- **infarct migrenos**: absența regresiunii unuia sau mai multor simptome din aură în decurs de 7 zile și/sau confirmarea imagistică a unei ischemii; până acum au fost observate numai migrene cu aură: includerea ca factor de risc pentru ictusuri juvenile încă neclară

Mecanisme/factori declanșatori hormoni (menstruație, ovulație, contraceptive), mediul înconjurător (zgomot, frig, lumină oscilantă, înălțime), alimentație (vin roșu, ciocolată, brânză, fructe tropicale), medicamente (nitroglicerină), psihice (foame, relaxare după stres, anxietate de așteptare), ritmuri biogene (decalarea timpului, privare de somn, anotimpuri (primăvară, toamnă)

Diagnostic: cu ajutorul anamnezei și rezultatelor clinice

Diagnostic diferențial [253]

- **cefalee "Cluster"** (vezi mai jos): dureri predominant faciale, crize mai dese, intensitate mai mare a durerii, nevoie de mișcare, tulburări funcționale locale autonome (congestie nazală și oculară)
- **hemoragie subarahnoidiană** (→ p. 55): prodrom absent, instalarea acută de cele mai multe ori foarte puternică a cefaleei, tulburări de conștiență, meningism
- **hemoragie cerebrală** (→p. 53): cefalee de cele mai multe ori difuză, deficite focale, tulburarea conștienței, psihosindroame
- **tromboză a sinusului venos** (→ p. 51): deficite neurologice și uneori ale conștienței progresive, uneori fluctuante, factori de risc vasculari (contraceptive, fumat, imobilizare prelungită la pat), caracter de durere de cap surdă-apăsătoare
- **cefaleea de tensiuni** (vezi mai jos): aproape zilnic, mai îndelungată, apăsătoare-surdă, adesea bilateral aură absentă, fără simptome vegetative
- **AIT, ictus ischemic, disecție de carotidă**: absența din anamneza personală și familială; fără "migrarea" tulburărilor funcționale corticale (de exemplu afazie după dispariția skotomului), deficit neurologic instalat acut, respectiv deficite progresive fluctuante, dureri latero-cervicale (disecție), tulburări de conștiență, vârstă înaintată, factori de risc vasculari, tulburări de ritm cardiac
- **sindrom-CADASIL** (→ p. 66): boală familială cu encefalopatie vasculară fără hipertensiune, IRM – leziuni tip leucoencefalopatie; asociere cu migrene hemiplegice familiale [337]
- **atacuri acute de glaucom**: mai frecvent noaptea; hiperlacrimație, edem bulbar

Simptome care pun la îndoială migrena durata cefaleei sub 2 ore, fără schimbarea hemicraniei, primă manifestare după 40 de ani, pauze de ani între crize, scotom cu durată scurtă (minute), febră ca simptom secundar, crize cefalalgice puternice, astenie persistentă, epuizare generală

Terapia crizelor de migrenă [254, 765, 860]

- **măsuri generale**: evitarea stimulilor, detensionare fizică prin somn
- **tratament medicamentos**:
  - *în cazul simptomelor avertizare*: domperidon (Motilium) 30 mg sau ASS 500 mg p.o.
  - *crize ușoare de migrenă*: metoclopramid (Paspertin) 20 mg p.o. sau rectal sau domperidon 30 mg p.o., după 15 minute ASS 1000 mg sub formă de soluție efervescentă [801] respectiv tablete (de mestecat) sau paracetamol 1000 mg p.o. sau rectal, alternativ naproxen (Proxen) 500-1000 mg p.o.
  - *crize grave de migrenă*: metoclopramid 20 mg rectal
    - după 15 minute ergotamintartrat (Migrexa) 1-2 mg p.o., rectal sau sub formă de aerosoli, o singură repetare după cel puțin 60 de minute, maxim 4 mg/criză, doză săptămânală cumulativă maxim 6 mg
    - alternativ (niciodată cu sau după administrarea de derivați de ergotamină):
      - sumatriptan (Imigran) 25-100 mg p.o. sau 6 mg s.c. la nevoie repetare după 2-4 o (administrare în timpul aurei fără efect) [41]; maxim 300 mg p sau 12 mg s.c. în decurs de 24 de ore (contraindicație: afecțiune cardiacă coronară)
      - zolmitriptan (AscoTop) 2,5-5 mg (1 tbl.= 2,5 mg); maxim 15 mg/24 ore

➢ *tratament clinic/practic*: metoclopramid 10 mg i.m./i.v. şi fără timp de aşteptare ASS 1000 mg i.v. şi/sau dihidroergotamină (Dyhidergot) 1 mg i.m. sau sumatriptan 6 mg. s.c.

➢ "*status migrenosus*": tratament în staţionar: metoclopramid 10 mg i.v. şi ASS 1000 mg o.v.; sedare cu levomepromazin (Neurocil) 3 x 25 mg p.o. şi diazepam 3 x 10 mg p.o. timp de 2 zile, apoi reducere treptată; suplimentar tratament antiedematos cu dexametazonă (Fortecortin) i.v. iniţial 24 mg, doză unică, apoi 4 x 6 mg timp de 3-4 zile; alternativ diureză cu furosemid (Lasix) 10 mg i.v.

- **tratament nemedicamentos**:

➢ "*training vascular*": influenţarea voluntară (tehnică învăţată) a calibrului arterei temporale superficiale prin reflex condiţionat cu control feedback măsurat pletismografic (cote de succes până la 60%)

➢ *training de diminuare a durerii*: abaterea atenţiei de la durere, autoinstruire pozitivă/autocunoaştere

Profilaxie

- **măsuri generale**:

➢ evitarea factorilor declanşatori

➢ reglarea ritmului somn/veghe, alimentaţie corespunzătoare, program diurn adecvat

➢ premisă: ţinerea unei agende zilnice a durerii de cap de către pacient

- **profilaxie medicamentoasă**:

➢ indicaţie (minim 1 criteriu): minim 24 crize/an, adică minim 2/lună sau minim de 2 ori status migrenos sau de 2 ori crize de migrenă cu aura prelungită sau minim 2 crize cu aspect insuportabil persistent în ciuda terapiei acute adecvate sau efecte secundare considerabile ale terapiei acute

➢ alegerea 1 blocanţi β-receptori: metoprolol (Beloc) săpt. 1 0-0-50 mg, săpt. 2 50-0-50 mg, săpt. 3 50-0-100 mg, de la săpt. 4 100-0-100 mg sau propranolol (Dociton) săpt. 1 0-0-40 mg, săpt. 2 40-0-40, săpt. 3 40-0-120 mg, de la săpt. 4 120-0-120 mg

➢ alegerea 2: antagonişti de calciu ciclandelat (Natil) săpt. 1 400-0-400 mg, săpt. 2 800-0-800 mg [232, 508]

➢ alegerea 3: antagonist de calciu flunarizin (Sibelium) săpt. 1 5 mg spre noapte, săpt. 2 10 mg spre noapte [486]

➢ alegerea 4: antagonişti serotoninergici de exemplu pizotifen (Sandomigran) 3 x 0,5 mg, metisergid (Deseril) lent până la 2-6 mg/zi; lisurid (Dopergin) ziua 1 şi 2 0-0-0,025 mg, ziua 3 şi 4 0-0,025-0,025 mg, de la ziua 5 3 x 0,025 mg

➢ alegerea 5: dihidroergotamin (Dihydergot) până la 5 mg/zi; atenţie: la administrare frecventă → durere de cap permanentă indusă de medicament

➢ alegerea 6 (efect posibil): naproxen, ASS, amitriptilină, valproat

➢ durata până la aprecierea efectului terapiei: 8 săptămâni; dacă este eficace continuare minim 6, maxim 9 luni, după care pauză şi evaluarea evoluţiei spontane, de la caz la caz reîncepere

- **migrene menstruale**: profilaxie "clasică" adesea ineficace; la cefalee > 3 zile profilaxie de scurtă durată, începând cu 2 zile înainte de aproximarea debutului crizei dureroase până la sfârşitul menstruaţiei: naproxen 2 x 500 mg sau plasture de estrogen (Estraderm TTS) 50-100 µg, timp de 7 zile (2 plasture la 3,5 zile) [618]

- **profilaxie nemedicamentoasă**:

➢ *măsuri medicale* [231]: biofeedback-terapie, training de eliberare de stres, terapie de concordanţă, relaxare musculară progresivă după Jacobson (ameliorări de succes până la 60% la combinaţie cu terapie medicamentoasă rata este mai mare) [271]

➢ *acupunctură*: pare a avea un bun efect profilactic şi efecte secundare nesemnificative; efectele placebo importante îngreunează estimarea comparativă [857]

- **efectul profilaxiei**: reducere cu 30-70% a frecvenţei crizelor/lună

Evoluţie: "vindecarea" prin terapiile de până acum este imposibilă, la folosirea consecventă a tuturor mijloacelor ce stau la dispoziţie şi la complianţă bună = ameliorare notabilă pentru cei mai mulţi pacienţi

Special: rată mărită de complicaţii ale angiografiilor cerebrale la migrenoşi

2.24.1.4. *Cefaleea "Cluster"*

Sinonime

- nevralgie Bing-Horton, eritroprosopalgie, cefaleea histaminică

- tablou inițial special al bolii: nevralgie nazociliară (sindrom Charlin), nevralgia ganglionului sfeno-(pterigo)palatin (nevralgie Sluder), nevralgie vidiană, nevralgia nervului mare pietros superficial

Epidemiologie: prevalență cca 3:1000, M:F = 5-8:1, debut al cefaleei „Cluster" episodic la cca 80% în decada 3, boală familială numai la 2-7%

Fiziopatologie: necunoscută, parțial mecanisme migrenoase asemănătoare discutabile

Criterii diagnostice ale International Headache Society (IHS)

- **cefaleea „Cluster" (CK)**:
  - A. minim 5 crize, care îndeplinesc criteriile B-D
  - B. dureri puternice unilaterale, orbitare, supraorbitare și/sau temporale care durează, netratate, 15-180 minute
  - C. cefalee cu minim unul din următoarele simptome pe partea durerii: sindrom Horner cu mioză și ptoză, congestie conjunctivală, lăcrimare, rinoree și congestie nazală, edem periorbitar, transpirație frontală și facială
  - D. frecvența crizelor: 1 x în 2 zile până la 8 x/zi
- **cefalee „Cluster" episodică**:
  - A. toate criteriile pentru cefaleea „Cluster"
  - B. minim 2 perioade de cefalee (serii "Cluster"), care netratate durează 7 zile până la 1 an și sunt separate de intervale libere de minim 14 zile
- **cefaleea „Cluster" cronică**:
  - A. toate criteriile pentru cefalee „Cluster"
  - B. nici un interval liber de mai mult de 1 an sau numai scurte pauze mai mici de 14 zile

Factori declanșatori: relaxare, efort fizic, altitudine crescută, lumină oscilantă, alcool, nitroglicerină

Tablou clinic

- **debut**: fără prodrom, instalat în decurs de câteva minute ajungând la intensitate maximă
- **localizare**: strict unilateral orbitală, frontoorbitală, orbito-temporal constant lateral rareori alternarea părții afectate între episoade
- **calitate**: insuportabilă, sfredelitoare, arzătoare, "cuțit încins" în ochi
- **comportarea pacientului**: agitație, neliniștită, balansarea părții superioare a corpului, compresiune pe ochiul afectat cu degetul mare sau arătător [67]
- **durata crizelor**: 15-180 minute (maxim 4 ore)
- **frecvența crizelor**: 1-3 (-8)/zi; la 60% de preferință în orele nopții; adesea la aceeași oră
- **periodicitate**: mai frecvent primăvara și toamna; durata perioadelor 4-12 săptămâni, interval liber 7-12 luni
- **simptome vegetative secundare**, vezi mai sus: suplimentar sensibilitate la zgomot și lumină, greață, numai rareori vomă, bradicardie

Diagnostic diferențial

- **cauze simptomatice**: tumori hipofizare/meningioame paraselare, anevrisme, disecții ale arterei carotide interne
- **migrene**: crize mai rare, mai lungi, necesitate de repaus a pacientului, durere pulsatilă, formă specială: migrenă „Cluster"
- **sindrom Tolosa-Hunt**: durere de cap de durată, pareze ale mușchilor oculari
- **criză de glaucom**: dureri ale ochiului, capului, diminuarea acuității vizuale, greață și vomă; congestie scleralâ, rigiditatea pupilelor
- **hemicranie paroxistică cronică**: crize mai dese, mai scurte; răspuns prompt la indometacin; cu precădere la femei
- **nevralgie trigeminală** (p. 318): durată de secunde, crize fulgerătoare; de multe ori sunt afectate 2/3 din trigemen, zone cu declanșare mecanică, rareori noaptea
- **cefaleea cervicogenă**: pornind de la occipital, declanșare mecanică
- **arterita temporală** (p. 70): persoane în vîrstă, dureri arzătoare-surde, temporale; artera temporală îngroșată; senzație generală de boală, VSH crescut
- **nevralgie Zoster/postherpetica** (p. 326): durere arzătoare constantă cu paroxisme suprapuse, de cele mai multe ori în zona frontală, sensibilitate la atingerea ariilor afectate
- **durere atipică a feței**: cu precădere la femei, durere de durată, punct maxim regiunea geniană/maxilar superior, descrieri neclare, fără substrat anatomic

Terapie [616, 617]

- **tratarea crizei de către pacient**:
  - ➢ *inhalare de oxigen*: 7 l/minut 100% O_2, timp de 15 minute cu ajutorul măştii pe faţă; suprimarea crizelor 40-60%; ameliorare după 7-10 minute; sunt prescrise aparate de inhalare O_2 (şi portabil pentru locul de muncă)
  - ➢ *aerosol cu ergotamintartrat (Ergotamin-Medihaler®):* imediat 3 pulverizări de aerosol de câte 0,45 mg la interval de 3 minute (maxim 6 curse/zi); alternativ crize regulate apărute în acelaşi moment ergotamin Sup. 2 mg (de ex. Migrexa®) cu 1-2 ore înainte
  - ➢ *sumatripan (Imigran)* 6 mg s.c. (autoinjector)
  - ➢ *soluţie de lidocainã (4%):* instilaţie nazală de către pacient în poziţie reclinată la 30° către partea afectată
- **tratarea crizelor de către medic**:
  - ➢ *ergotamintartrat* (*Migrexa®*) 0,5 mg s.c.
  - ➢ *dihydroergotamin* (*Dihydergor*) 1 mg i.m. sau 0,5 mg i.v.

Profilaxie

- **indicaţie**: durata „Cluster" > 2 săptămâni şi > 2 atacuri/zi
- **durere „Cluster" episodică**:
  - ➢ *varianta 1*: Verapamil (Isoptin®) 3-4 x 80 mg/zi lent crescător la 2 zile cu 80 mg; dezvoltarea toleranţei, după pauza de terapie, reversibilă; în caz de efect insuficient după 10 zile şi 1 sau 2 episoade →
  - ➢ *varianta 2*: methisergid (Deseril ret®.) lent crescător spre doza de întreţinere de 2 x 4 mg/zi; durata maximă a terapiei 3 luni (pericol de fibroze retroperitoneale, cardiace, pleurale!) sau carbonat de litiu (Quilonum retard®) mai întâi 450 mg (=1 tbl.) suplimentar verapamil
  - ➢ *varianta 3*: monoterapie-carbonat de litiu, lent începând cu 3 x 1/2 tbl, crescând pâna la nivelul plasmatic de 0,6-0,8 mmol/l (săptămânal controlul nivelului; atenţie la interacţiunea cu alte medicamente), sau terapie şoc cu prednison, administrare unică dimineaţa
    - schema 1: 80 mg timp de 3 zile, apoi la 3 zile reducere cu 20 mg
    - schema 2: 40 mg timp de 5 zile, 30 mg timp de 5 zile, 20 mg timp de 4 zile, 15 mg 3 zile, 10 mg 2 zile, 5 mg 2 zile, în caz de efect insuficient pauză terapeutică de 1 săptămână, apoi repetare; maxim 2 cicluri/an
- **cefaleea „Cluster" cronică**: varianta 1 verapamil; varianta 2 Verapamil şi carbonat de litiu, varianta 3 carbonat de litiu şi terapie şoc cu prednison
- **ultima alegere**: termo-/criocoagulare a ganglionului Gasser în cefaleea Cluster cronică
- **efect nesigur**: pizotifen 1,5-3 mg/zi, acid valproic
- **ineficace**: analgetice neopioide, analgetice opioide; carbamazepin, fenitoin; flunarizin; β-blocant, timoleptice, neuroleptice, acupunctură, biofeedback, psihoterapie

Prognostic

- **remisiune**: cefalee „Cluster" episodice până la 40%, cefalee „Cluster" cronică până la 17%
- **modificarea periodicităţii**: de la crize „Cluster" episodice la cronice şi invers până la 28%
- **profilaxie**: nu influenţează nici prognosticul, nici vindecarea

2.24.1.5. *Hemicranie cronică paroxistică (Durere a feţei dependentă de indometacin)*

Epidemiologie: până acum cca 190 cazuri descrise; F:M = 4:1

Fiziopatologie: asemănător necunoscută ca la durerea de cap „Cluster"

Criterii diagnostice ale International Headache Society (IHS)

- A. minim 5 crize care îndeplinesc criteriile B-E
- B. crize cu dureri puternice unilaterale, orbitale, supraorbitare sau temporale, constant pe o parte, cu durata de 2-45 minute
- C. frecvenţa crizelor > 5/zi la mai mult de jumătate din evoluţie
- D. simptome ipsilaterale (minim 1); injecţie conjunctivală, lăcrimare, rinoree, congestie nazală, ptoză, edem al pleoapelor
- E. efect sigur al indometacinei

Tablou clinic: stadiu preliminar cu remisiuni posibile de mai multe luni până la mai mulţi ani; crize dureroase strict unilaterale, constant pe aceeaşi parte, la frecvenţă mare durere uşoară permanentă; intensitatea durerii extremă, sfâşietor-înţepător; frecvenţa 10-30/zi, durata 2-45 minute; provocare uneori prin anteflexiune/rotaţie a capului; simptome secundare ca la cefaleea Cluster

Diagnostic diferenţial: durere de cap „Cluster": crize mai lungi, mai rare, periodicitate, răspuns absent la Indometacin

Terapie

- **indometacin** (Amuno®); dozare individuală, se începe: 3 x 25 mg până la 3 x 50 mg (maxim 250 mg/zi); apariţia efectului: 24-48 de ore → după 10-14 zile reducerea dozei la cea de întreţinere (individual, minimal 12,5 mg/zi)
- **alternative în caz de intoleranţă la indometacin [188]**: acid acetilsalicilic, verapamil
- **ineficace**: carbamazepin, inhalaţie de O_2

Evoluţie: remisiuni spontane până acum neobservate

2.24.1.6. *Cefaleea durabilă indusă de medicamente*

Epidemiologie: 5-8% dintre toţi pacienţii cefalee, F: M = 5:1, durata medie până la diagnostic 5 ani (6 luni până la 40 de ani)

Fiziopatologie neclară; probabil scădere a pragului la durere, influenţa receptorilor de durere din pereţii vaselor; dependenţă de substanţe psihogene în preparate mixte; anxietate, autoamplificarea cronicizării prin "combaterea" durerii cu analgezice tot mai puternice

Criterii diagnostice

- **generale**: administrarea zilnică a unei substanţe timp de minim 3 luni, cefalee cu durata de minim 15 zile/lună, ameliorarea în decurs de 4 săptămâni după renunţarea la substanţă
- **cefaleea analgetică**: 50 g ASS/lună sau echivalent al unui analgetic comparabile sau 100 tablete/lună dintr-un preparat combinat cu barbiturate sau alte substanţe nenarcotice, sau al unuia sau mai multor analgezice-opioide; observaţie: prag individual foarte variabil!
- **cefaleea ergotaminică**: administrare zilnică (oral minim 2 mg, rectal minim 1 mg)

Tablou clinic durere de cap rezistentă surd-apăsătoare sau pulsatorie, uni- sau bilaterală, localizare alternativă, prezentă deja la trezire, în caz de abuz de ergotamină începând deja din a 2-a jumătate a nopţii; amplificare în caz de efort fizic: pacienţii cu migrene deosebesc frecvent crizele separate de migrenă; lipsesc efectele secundare sau sunt foarte puţin manifeste

Terapie [160]

- **premiză**: motivarea pacientului, clarificarea posibilităţilor, evoluţiei şi rezultatelor unui tratament de privare, alternative de tratament
- **calendarul durerilor de cap**, o evaluare a tuturor preparatelor folosite
- **privare ambulatorie**:
  - ➢ *indicaţie*: administrare de analgetice fără abuz concomitent de tranchilizante, motivaţie personală a pacientului, ajutorul familiei sau prietenilor
  - ➢ *procedeu*: reducerea barbituratelor, tranchilizantelor, anxioliticelor (zile până la săptămâni), întreruperea bruscă a tuturor analgezicelor, medicaţie antiemetică la nevoie (metoclopramid 3 x 20 picături, domperidon 3 x 10 mg), la dureri de cap de privare de ex. naproxen (Proxen®) 2 x 500 mg până la 10 zile; terapie de întreţinere; dacă este posibil şi indicat, după privare, se începe profilaxia medicamentoasă a cefaleei primare (vezi acolo)
- **privare în staţionar**:
  - ➢ *indicaţie* (un criteriu este suficient): cefalee indusă de medicamente folosite timp de ani de zile: concomitent utilizare de substanţe psihotrope sau preparate mixte analgetice; tratament de autoprivare ineficace; frica de a pierde locul de muncă; stări familiale nefavorabile, depresie secundară
  - ➢ *procedeu*: privare ambulatorie lentă de toate substanţele psihotrope, întrerupere abruptă a tuturor analgezicelor, antiemetice parenteral (de ex. 3 x 1 amp. metoclopramid), substituent parenteral lichid pentru greaţă, tratarea cefaleelor consecutive privării:
    - o medii: naproxen 2 x 500 mg/zi timp de 10 zile
    - o puternic: ASS i.v. 500-1000 mg, maxim la 8 ore
    - o extrem de puternic: sumatriptan 6 mg s.c., sedare: de ex. thioridazin 30-60 mg, tratament psihoterapeutic după privare, profilaxie medicamentoasă a durerii de cap primare (vezi acolo), contacte privind evoluţia poststaţionar

Complicaţii: nefropatie cronică, risc crescut de 5-10 ori pentru dezvoltarea unor neoplazii ale căilor urinare, anemie cronică toxică sau prin hemoragii gastrointestinale, disfuncţii hepatice, ergotism

Prognostic: 70% fără cefalee rezistente, 30% recăderi

2.24.1.7. *Cefaleea cervicogenă [629, 756]*

Fiziopatologie (mecanisme posibile)

- **formă paroxistică**: iritaţia rădăcinii cervicale superioare (cel mai frecvent C2) prin vase, ţesuturi cicatriciale → proiecţia prin nucleul trigeminal caudal în regiunea de distribuţie V1/V2 → stimularea ganglionilor simpatici ai trunchiului superior

- **formă continuă/fluctuantă**: probabil prin nocireceptori ai articulaţiilor mici ale coloanei (traumatisme, procese degenerative, tulburări funcţionale) → contractură musculară → disfuncţie segmentară → tendonomiopatie

Tablou clinic

- **localizare**: unilateral fără alternanţă; iradiere de la punctul nucal spre zonele occipitale, frontale, temporale, orbitare
- **calitate**: durere rezistentă surdă cu amplificare sub formă de crize, rar exclusiv de tip paroxistic
- **durata**: ore până la zile
- **provocare**: declanşare obligatorie, respectiv amplificare prin mişcări ale capului, flexie mai îndelungată, elongaţii; uneori prin tuse, strănut; formă paroxistică de multe ori nu are zonă declanşatoare
- **simptome secundare**: facultativ lăcrimare ipsilaterală, rinoree, edem periorbital, greaţă, vomă, fotofobie, fonofobie, tulburări de deglutiţie, vertij; frecvent durere secundară difuză în centura scapulară ipsilaterală sau braţ, fără topografie radiculară

Examinare: poziţie de protejare, mobilitate cervicală limitată, contractură musculară, puncte de declanşare musculare, sensibilitate la compresia vertebrei C2 cu provocarea durerii

Diagnostic suplimentar

- **Roentgen**: limitarea mobilităţii cervicale la schimbările de poziţii; poziţie rigidă, îndoire; boli congenitale, posttraumatice, inflamatorii, neoplazice derivate uneori din osteocondroză şi spondiloză
- **blocada** N. occipital mare: reducerea cefaleei în timpul crizei dureroase

Terapie

- până acum nu sunt studii controlate asupra terapiei: încercare cu antiinflamatoare, miorelaxante, fizioterapie, aplicare de cald/rece
- **blocade** ale N. occipital mare, rădăcina C2, patologia articulaţiilor interarticulare foloseşte diagnosticul diferenţial, rareori apar efecte de lungă durată
- **terapie manuală**: controversată, fără studii controlate [629]
- **intervenţii chirurgicale** nu se recomandă din cauza cercetărilor insuficiente

2.24.1.8. *Cefaleea condiţionată de frig*

Epidemiologie: prevalenţa vârstei (afectat în cursul vieţii) cca 15%

Clasificarea şi criteriile diagnostice ale International Headache Society (IHS)

- **tip 1**: cefalee după expunere la frig
  - A. se dezvoltă la acţiunea externă a frigului
  - B. apariţie bilaterală
  - C. variază în funcţie de intensitatea şi durata stimulului rece
  - D. dispare o dată cu atenuarea cauzei declanşatoare
  - E. excluderea unei afecţiuni organice extra-/intracraniene
- **tip 2**: cefalee după administrarea unui stimulant rece ("Ice- cream- headache")
  - A. se dezvoltă în timpul consumării de alimente sau băuturi reci
  - B. durata < 5 minute
  - C. localizată în mijlocul frunţii; excepţie: pacienţii cu migrene localizează durerea şi în regiunea afectată în crizele de migrenă
  - D. se preîntâmpină prin evitarea înghiţirii rapide a alimentelor şi băuturilor reci
  - E. excluderea unei boli organice extra-/intracraniene

Tablou clinic: apariţia cefaleei în mod obişnuit rapid după această expunere la frig (10-20s), rareori mai târziu; localizarea la degluţia alimentelor sau băuturilor reci ipsilateral la contactul acestora cu bolta palatină, în rest este localizată frontal median bilateral în mijlocul frunţii, respectiv bilateral

Terapie: profilaxia expunerii

2.24.1.9. *Cefaleea benignă, declanşată de tuse*

Epidemiologie: prevalenţa vârstei (afectat în timpul vieţii) cca 1%; bărbaţi > femei; vârsta manifestării de cele mai multe ori > 40 de ani

Criterii diagnostice ale International Headache Society (IHS)

- A. debut brusc şi bilateral, durata < 1 minut; declanşată de tuse
- B. dispare prin evitarea cauzei declanşatoare

- C. precizarea diagnosticului abia după excluderea cauzelor organice

Fiziopatologie: cefalee difuză, moderat de puternică, ascuţită/înţepătoare, la cca 30% accentuată lateral fără greaţă secundară; corelare temporală directă cu criza de tuse (secunde până la câteva minute); declanşabilă şi printr-o manevră-Valsalva (flexie, presiune, ridicare de greutăţi)
Diagnostic suplimentar: IRM pentru diagnostic de excludere la prima apariţie
Diagnostic diferenţial

- cefalee de alte etiologii (migrene, presiune intracraniană, stimuli meningiali) pot fi amplificate de tuse
- **cauze (structurale)**: anomalii ale joncţiunii cranio-spinale (malformaţie Arnold-Chiari); procese înlocuitoare de spaţiu în fosa posterioară

Terapie: profilaxia expunerii, indometacin (Amuno®) 3 x 25 mg/zi (la cca 75% eficace); o prelevare (la nevoie repetată) de LCR lombar de cca 40 ml conduce în 40% la dispariţia simptomatologiei [661]
Evoluţie: 30% dintre pacienţi scapă de suferinţe după 1-2 ani

2.24.1.10. *Cefaleea benignă prin efort fizic*

Epidemiologie: prevalenţa vârstei (afectat în decursul vieţii) cca 1%, de cele mai multe ori pacienţi mai tineri
Criterii diagnostice ale International Headache Society (IHS)

- A. este determinată specific prin solicitare fizică
- B. apariţie bilaterală, la început asemănătoare cu o lovitură de ciocan; la pacienţii migrenoşi se pot permanentiza caracteristicile pulsatile
- C. durata durerii 5 minute până la 24 de ore
- D. poate fi prevenită prin evitarea efortului excesiv, în special în timpul căldurilor sau la altitudine
- E. excluderea bolilor sistemice/intracraniene

Tablou clinic: cefaleea tip lovitură unilaterală este legată de diversele variante de solicitări fizice
Diagnostic diferenţial: hemoragie subarachnoidală (suplimentar greaţă, vomă, fotofobie, menigism), sinuzită, procese înlocuitoare de spaţiu
Terapie

- **generală**: evitarea cauzelor declanşatoare, creşterea gradată a efortului fizic
- **medicamentoasă**: indometacin (Amuno®) până la 3 x 50 mg/zi; la unii pacienţi şi naproxen, tartrat de ergotamină, propranolol, methysergid este eficace profilactic

2.24.1.11. *Cefaleea determinată de activitatea sexuală*

Epidemiologie prevalenţa vârstei (afectaţi în decursul vieţii) cca 1%: M:F = 5,4:1, migrenă în antecedente la 47%
Clasificare/fiziopatologie

- *tip 1*: contractură musculară
- *tip 2*: factori hemodinamici (creşterea presiunii sangvine): declanşare prin factori psiho-sociali
- *tip 3:* lichoree pasageră

Criterii diagnostice ale International Headache Society (IHS)

- A. determinat prin excitare sexuală
- B. debut bilateral
- C. se diminuează sau dispare prin evitarea activităţii sexuale intense înainte de orgasm
- D. excluderea unei boli intracraniene, de ex. anevrism

Tablou clinic

- frecvent debut cu durere surdă, bilaterală o dată cu creşterea excitării sexuale cu intensificare pulsatorie în timpul orgasmului; durata este de la cîteva minute până la câteva ore
- **tipuri de durere**:
  - *tip 1*: durere surdă (cca 25%); localizată bifrontal şi bioccipital, intensificată o dată cu creşterea excitaţiei sexuale
  - *tip 2:* tip de durere explozivă (cca 70%); cefalee puternică ("sub formă de explozie") în timpul orgasmului cca 40% dintre pacienţi suferă şi de cefalee benignă de efort
  - *tip 3:* tip dependent de poziţie (< 5%; apariţia după Koitus, comparabil cu cefaleea din sindromul de hipopresiune LCR

Diagnostic diferenţial: migrene (apariţia după orgasm, independent de poziţia corpului); hemoragie subarachnoidiană
Diagnostic suplimentar: la prima apariţie CT şi de la caz la caz puncţie LCR pentru excluderea unei hemoragii subarahnoidiene

Terapie

- **generală**: după excluderea cauzelor simptomatice, edificare asupra benignității cefaleei și corelarea acesteia cu factorii de solicitare psihosocială (adesea suficientă)
- **modificarea comportamentului**: la tip 1 reducerea contracturii musculare, la tip 2 abstinență sexuală în timpul solicitărilor psihosociale; la tip 3 poziție întinsă a corpului cu poziție mai joasă a capului
- **medicamentoasă**: indometacin (Amuno®) 50-100 mg înainte de coitus; propranolol 40-200 mg/zi (efect secundar: la bărbați în anumite cazuri tulburări de potență !)

Evoluție: 40% dintre pacienți cu tip 2 de cefalee suferă timp de luni până la ani episoade dureroase în timpul activității sexuale, acestea sunt frecvent declanșate de stres, respectiv epuizare

2.24.1.12. *Nevralgie de trigemen*

Epidemiologie: 4 noi cazuri noi/100000 locuitori/an, F:M = 3:2, vârsta primei manifestări: 40-60 de ani, ușoară prevalență laterală pentru dreapta

Forme simptomatice: tumori (5-8%), SM (2-4%), anevrism, malformații AV

Fiziopatologie: ipotezele s-au dezvoltat pe baza eficienței terapiilor descoperite empiric

- **compresiune microvasculară**: difuzarea impulsurilor de la fibrele de legătură (de contact) (A β) cu teacă de mielină la fibre ale durerii amielinice (C) prin lezarea tecilor de mielină în locurile unde se realizează contacte patologice vas-nerv (ipoteza efapselor), respectiv sensibilizarea interneuronilor centrali după degenerarea axonală, prin mecanisme similare (ipoteza deaferentării)
- **perturbații în sistemul trigemino-vascular**: posibilitatea întreruperii mecanismului de declanșare prin blocarea farmacologică a ganglionului cervical superior
- **dezechilibre neurogene centrale (tulburări "epileptice")**: încetarea funcționării mecanismelor inhibitorii centrale care pot fi stabilizate prin anticonvulsivante

Tablou clinic

- crize unilaterale dureroase, rareori bilaterale (cca 5%)
- **caracter**: fulgerător, de intensitate insuportabilă
- **durată**: secunde până la o jumătate de minut
- **periodicitate**: la început sub formă de puseuri timp de săptămâni până la luni cu remisiuni
- **declanșare**: stimularea "zonelor de declanșare" (trigger), masticație, vorbit, spălatul pe dinți, bărbieritul, apa rece ș.a.; există fază refractară după declanșarea durerii
- **spasmul musculaturii feței** (*Tic douloureux*)
- **reacții autonome**: congestia ocazională ipsilaterală a feței, lăcrimare; pierdere în greutate, deshidratări la crizele cu durată mai mare
- **rezultatul examinării neurologice**: la nevralgia idiopatică neconcludentă, deficitul de sensibilitate pledează pentru o nevralgie simptomatică (secundară)

Diagnostic suplimentar

- potențialul evocat trigeminal este patologic la 80% dintre pacienți cu nevralgie simptomatică față de 30% dintre pacienți cu nevralgie idiopatică de trigemen [136]
- în cazul suspiciunii clinice corespunzătoare excluderea cauzelor secundare prin CT, IRM, angiografie, examinare LCR

Diagnostic: cu ajutorul anamnezei și tabloului clinic

Diagnostic diferențial

- **nevralgie glosofaringiană**: dureri la baza limbii, în regiunea amigdaliană și a vălului palatin
- **nevralgie de nerv intermediar**: dureri ale timpanului, ale căilor auditive externe și ale unor părți din pavilionul urechii
- **sindrom auriculo-temporal**: durere preauriculară, arzătoare, eritem tegumentar local, transpirație determinată de gust, există patologie prealabilă a glandei parotide
- **migrenă „Cluster"**: durere orbitală, crize mai lungi, simptome secundare vegetative mai manifeste, bărbați între 20-40 de ani
- **nevralgie postherpetică** (p. 326): alodinie, hiperestezie, durere neuropatică persistentă
- **durere "atipică" a feței**: durere persistentă, pacienți mai tineri
- **sindrom cavernos**: pareze secundare ale nervilor oculomotori
- **sindrom de apex orbitar (Gradenigo)**: pareză de abducție

Terapie

- **terapie medicamentoasă**:
  - *prima alegere*: Carbamazepină: la început cu 200 mg (pacienți mai vârstnici: 100 mg) retardat seara, creștere cu 100-200 mg la 5 zile (compleanță!) până la 800 mg, la nevoie până la 1600 mg, respectiv limită de toleranță (controlul concentrației serice)

➢ *a 2-a alegere*: fenitoin: inițial 100 mg seara, zilnic creștere cu 100 mg până la 300 mg, la nevoie până la 500 mg (controlul concentrației din ser)

➢ *a 3-a alegere*: baclofen: inițial 3 x 5 mg, creștere cu 5 mg la 3 zile până în medie la 60 mg doză de întreținere, maxim până la 80 mg (3-6 doze zilnice)

➢ *a 4-a alegere*: combinație din 1 și 3, 2 și 3 sau lamotrigin (Lamictal®): la început 25 mg, creștere cu 25 mg la 3 zile până la maxim 400 mg/zi [478]

➢ *încercări de excludere*: la primă manifestare după lipsa timp de 6-8 săptămâni a simptomelor, la recidive după 6-8 luni, dar lent după 4-8 săptămâni

- **comparații între procedeele de terapie invazive** (Metaanaliză[795])

Procedeu	Termo-coagulare	Rizotomie (glicerină)	Compre-sie balon	Decompresie microvasculara	Rizotomie parțială
Cazuri	6705	1217	759	1417	250
Scăderea inițială a durerii	98%	91%	93%	98%	92%
Rata recidivelor	20-23%	54%	21%	15%	18%
Tulburări de sensibilitate	98%	60%	72%	2%	100%
Ușoare disestezii	9-14%	11%	14%	0,2%	5%
Disestezii grave	2-10%	5%	5%	0,3%	5%
Anestezia dureroasă	0,2-1,5%	1,8%	0,1%	0%	1%
Anestezie de corneană	3-7%	3,7%	1,5%	0,05%	3%
Deficit motor de trigemen	7-24%	1,7%	66%	0%	0%
Morbiditate perioperatorie	0,6-1,2%	1%	1,7%	10%	10%
Mortalitate perioperatorie	0%	0%	0%	0,6%	0,6%

- **alte procedee terapeutice invazive**:

➢ *crioneuroliză*: efect favorabil la cca 80%, durata eficienței săptămâni, posibile utilizări multiple, puține efecte secundare

➢ *analgezie opioidă ganglionară locală (AOGL) în ganglionul cervical superior*: după blocadă cu buprenorphin s-au observat remisiuni de durată, studiile controlate lipsesc, mecanismul de acțiune neclar

- **procedee depășite**: smulgerea ramurilor periferice ale nervilor, blocade locale ale nervilor/blocaje ale zonelor trigger, electrocoagulare netermocontrolată după Kirschner, rizotomie retroganglionară după Spiller și Frazier, tractotomie după Sjöqvist, rizotomie parapontină după Dandy

- **procedură terapeutică pragmatică**:

➢ terapie medicamentoasă

➢ *în caz de intoleranță/ineficacitate*: pacienți < 60 de ani: decompresie microvasculară după Janetta; pacienți > 60 de ani: Ramura 1: rizotomie prin glicerină (chemoneuroliză percutană; este mai puțin riscantă față de termocoagulare pentru ramura V1), microcompresie cu balon; ramura V2 și V3: termocoagulare, microcompresie cu balon

➢ *în formă simptomatică din SM:* rizotomia parțială este mai eficace decât decompresia microvasculară [673], când termocoagularea nu are eficiență

Evoluție și prognostic

- în stadiu incipient frecvent remisiuni timp de săptămâni până la câteva luni (de aceea este justificată tentativa de renunțare la medicamente)
- evoluția pentru fiecare pacient în parte este imprevizibilă; remisiuni spontane de durată (vindecări) foarte rar

2.14.1.13. *Nevralgie de nerv glosofaringian*

Epidemiologie: cca 60% > 50 de ani, incidență: < 1/100000/an

Fiziopatologie: ca nevralgia de trigemen

Forme simptomatice în: tumori ale unghiului ponto-cerebelos, anevrism carotidian, abces peri-amigdalian, tumori ale amigdalelor/bazei limbii

Tablou clinic

- dureri paroxistice, unilaterale sau bilaterale (cca 25%!)
- **localizare**: baza limbii, loja amigdalelor cu iradiere spre ureche, spre maxilar, spre dinți
- **declanșare**: la vorbire, deglutiție, tuse, căscat, băuturi/mâncăruri reci
- **simptome secundare autonome**: eritem facial, bradicardie, sincope cardiace (anastomoză pentru sinusul carotidian)
- **neurologic**: rezultat neconcludent

Diagnostic suplimentar: blocarea zonei de declanşare prin anestezia superficială a cavităţii bucale/faringe
Diagnostic diferenţial

- **nevralgie de nerv laringeu superior**: durere în regiunea laringiană şi baza limbii
- **nevralgie – nerv intermediar**: durere în canalul auditiv extern, preauricular, în mastoidă, eventual vezicule Zoster prezente în canalul auditiv

Terapie: medicamentoasă ca la nevralgia de trigemen, decompresie operatorie după Janetta; ameliorări precoce: 90%; rată de recidivă: 10-30% după 2 ani; morbiditate: paralizie permanentă a nervilor 8% [672]
Evoluţie şi prognostic: în mod obişnuit simptomatologie suportabilă; probabilitatea unei crize recidivante în acelaşi an: 3,6%; numai cca 25% necesită o terapie chrirurgicală

2.24.1.14. *Sindromul Raeder*

Epidemiologie: < 100 cazuri descrise
Definiţie: dureri, eventual şi parestezii în zona de distribuţie a nervului supraorbitar a ramurii 1 a trigemenului cu sindrom Horner ipsilateral
Etiologie

- **tip migrenos**: corespunde migrenei „Cluster"
- **tip simptomatic**: în anevrisme ale arterei carotide interne, tumori ale bazei de craniu, traumatisme ale craniului cu fracturi

Clasificare

- **clasificare fiziopatologică**:
  - *tip migrenos* = migrenă „Cluster"
  - *forme simptomatice*
- **clasificare după Grimson şi Thompson [261]**:
  - *I*: participarea nervilor cranieni II până la VI, geneză şi simptomatologie prin leziuni paraselare
  - *II*: tip migrenos = migrenă „Cluster"
  - *III:* crize mai lungi (legat de traumatisme cranio-cerebrale, hipertensiune, inflamaţii locale)

Tablou clinic: durere supraorbitară unilaterală, sindrom Horner (homolateral), disestezii în zona nervului supraorbitar
Diagnostic suplimentar: CT, IRM, angiografie, diagnostic LCR: identificarea cauzei
Terapie

- **tip migrenos** ca la migrenă „Cluster"
- **tip simptomatic** în funcţie de afecţiunea de bază

2.24.1.15. *Sindrom – Tolosa-Hunt*

Etiologie: necunoscută; forme simptomatice în colagenoze (evoluţii recidivante)
Patologie: inflamaţie granulomatoasă în zona vârfurilor orbitei
Criterii diagnostice [341]

- unul sau mai multe episoade dureroase orbitare unilaterale – netratat – în medie 8 săptămâni
- concomitent sau în primele 2 săptămâni pareze ale unuia sau ale mai multor nervi cranieni III, IV, VI
- durerile cedează în decurs de 72 de ore după începerea terapiei cu cortizon
- excluderea altor cauze (imagistică)

Tablou clinic: durere continuă, sfredelitoare în şi în jurul ochilor, oftalmoplegie cu participarea mai mult sau mai puţin completă a nervilor III, IV sau VI şi în toate combinaţiile: pupile dilatate şi inerte, dilatate şi fixe, restrânse sau şi miotice; deficite senzitive în zona V/1 posibile; foarte rar: participarea nervului optic
Diagnostic suplimentar: CT cu substanţă de contrast: hiperdensitate şi pătrunderea substanţei de contrast în sinusul cavernos şi în fisura orbitară superioară
Diagnostic diferenţial: oftalmoplegie dureroasă în diabetul zaharat, tromboza sinusului cavernos (→ p. 51), tumori (→ p. 124), anevrisme (→ p. 64), sinuzita etmoidală Zoster (→ p. 326), arteritele craniene (→ p. 70), miozitäa muşchilor oculari, fistulă-AV, adenom de hipofiză, Aspergiloză (→ p. 103), boala Wegener (→ p. 70), Lues (→ p. 100), limfom (→ p. 133), polineuropatie craniană şi idiopatică
Terapie: prednison (Urbason®) 100 mg/zi iniţial, terapie de întreţinere timp de 6 luni
Evoluţie: Simptomatică acută sau subacută; remisie spontană (completă sau cu sechele), recidive după luni sau ani de zile posibile

2.24.1.16. *Durere atipică a feţei*

Definiţie: sindrom neomogen cu dureri oro-faciale fără caracteristici de nevralgie a nervilor cranieni şi fără cauze organice evidente
Epidemiologie: repartizare pe sexe: F:M = 2-3:1; repartizare pe vârste: decada 3-5
Etiologie: declanşarea şi amplificarea cel mai frecvent prin intervenţii chirurgicale în sfera dento-maxilară

Cauze: în antecedente numeroase intervenţii stomatologice/ORL, adesea şi maxilo-/neurochirurgicale
Boli asociate: boli psihice la 2/3 dintre pacienţi (depresii, tulburări de personalitate, psihoze)
Fiziopatologie: ipoteze: tulburări de conversiune, tulburări ale sistemului trigeminovascular, distrofii, reflexe simpatice, tulburări ale reglării centrale a durerii
Tablou clinic

- durere persistentă de intensitate medie cu variaţii de intensitate pe parcursul zilei şi exacerbări intermitente; pacienţi de cele mai multe ori încă în plină activitate casnică sau la serviciu, de multe ori durerile sunt "insuportabile"
- **localizare**: de cele mai multe ori periorbitar, în regiunea geniană, infraorbitar în pliul nazolabial; 2/3 unilateral, 1/3 bilateral, posibilă alternarea părţii afectate
- nici o legătură cu teritoriul de distribuţie al unui nerv periferic sau rădăcină spinală, fără zone de declanşare, fără mecanisme de provocare, fără deficite neurologice în zona nervilor cranieni
- tablou clinic asociat frecvent cu leziuni secundare, intervenţii chirurgicale în antecedente

Diagnostic suplimentar

- **excluderea cauzelor simptomatice** (interdisciplinar): examinare stomatologică, ORL, oftalmologică, psihiatrică
- **diagnostic de laborator**: markeri imunologici, titru pentru Borrelia-/Lues-/Toxoplasmoză-/HIV, ACE, vitamina B_{12}, examinare LCR
- **electrofiziologie**: potenţiale evocate trigeminale
- **imagistică**: CT/IRM cranian

Diagnostic diferenţial

- **nevralgie de trigemen** (p. 318): paroxisme, puncte de declanşare, legate de dermatom
- **sindrom miofascial** (Sindromul Costen/Sindromul temporomandibular): zone de declanşare localizate în musculatura masticatorie şi facială, disfuncţii ale articulaţiei maxilare
- **anestezia dureroasă**: deficit senzitiv, intervenţie neurochirurgicală în antecedente
- **neuropatie de trigemen**: reflex cornean diminuat, semne de denervare a musculaturii în EMG, PES trigeminal patologic

Terapie

- **medicamentos**:
  - *psihofarmaceutice*: amitriptilin (de ex. Saroten®) 50-75 mg sau Clomipramin (Anafranil®) 100-150 mg sau încercare cu Tioridazin (Melleril®) 75-200 mg
  - *anticonvulsive:* carbamazepin (tegretal®, timonil®) până la limita tolerării sau phenytoin (Zentropil®) 3-4 x 100 mg; cazuri pozitive la gabapentin (Neurontin®), dozare 900-1800 mg/zi [716]
  - *baclofen* (Lioresal®) treptat (creşteri de 5-10 mg) până la 80 mg
- **nemedicamentos**: stimulare transcutană a nervilor (TENS), procedee de relaxare, psihoterapie
- **invaziv**: blocaje ale ganglionilor cervicali superiori-mijlocii cu opioide anestezice locale

Evoluţie: în cazuri particulare imprevizibilă; succesul terapiei dependent de complianţă
Complicaţii: cronicizarea şi agravarea impun intervenţii chirurgicale noi
Prognostic: prognosticul cel mai nefavorabil dintre toate durerile feţei

2.24.2. Sindroame dureroase cu participarea sistemului nervos simpatic

2.24.2.1. *Distrofie simpatică reflexă (DSR)* (versiune medicală de C.D. Popescu, B. Ignat)
Sinonime: Boală Sudeck, algodistrofie, cauzalgie
Fiziopatologie: neclară: factori discutaţi:

- sensibilizarea aferenţelor spinale *wide-dynamic-range* (WDR) via *low-threshold* receptori şi nocireceptori
- hipersensibilitate a reflexelor somato-simpatice
- perturbarea activităţii căilor senzitive şi simpatice
  - periferic direct printr-o activare a receptorilor adrenergici pe aferenţe sensibile, respectiv indirect prin patul vascular
  - spinal prin mecanisme de însumare a aferenţelor A-β şi A- δ, respectiv fibre C ale durerii

Clasificare [770]

- **distrofie simpatică reflexă** (complex regional *pain syndrome* (CRPS) tip O = fără lezarea nervilor)
- **cauzalgie** (complex regional pain syndrom (CRPS) tip II = în cazul prezenţei unei leziuni dovedite a nervilor): ca tipul I, totuşi suplimentar existenţa unei lezări periferice a nervilor

Tablou clinic [70]

- **triadă simptomatică** prin participarea sistemului nervos simpatic, senzitiv şi motor având ca model de distribuţie nervul periferic sau distribuţie radiculară
- **dureri** mai ales sub formă de arsură şi cu localizare profundă, permanente, ameliorate prin expunere la frig sau poziţie ridicată
- **simpatic**:
  - *hiper-/hipotermie*
  - *tumefieri*, tipice cu demarcare puternică proximală; culoare roşiatic-lividă
  - tulburări trofice ale pielii, "piele lucioasă", tulburări ale creşterii unghiilor, an- şi hiperhidroză
- **sensibilitate**: alodinie, hiperpatie, disestezii, hipestezii
- **motor**: limitări pasive ale mişcării articulaţiilor mari şi mici, pareze fără atrofii, distonie (adesea distal), tremor

Diagnostic suplimentar

- **măsurarea temperaturii** în articulaţii comparând leziunile simetrice (dreapta – stânga); pozitiv la diferenţe sistematice de temperatură, adică > 1,5°C
- **testul ischemiei**: reducerea cu mai mult de 50% a durerii în cazul evacuării sângelui este tipică pentru DSR; Metodologie:
  - stabilirea nivelului durerii de plecare la o scală dorită
  - aplicarea unei manşete de măsurare a presiunii arteriale cu un suport de vată cca 3 QF = proximal de la articulaţia mâinii, respectiv a articulaţiei tibiotarsiene
  - golire de sânge a extremităţii distale prin desfăşarea venind din părţile distale a unui pansament elastic
  - pomparea manşetei la valori de presiune semnificativ suprasistolice
  - verificarea efectului privind durerea şi mobilitatea
  - deschiderea manşetei şi verificarea reapariţiei simptomatologiei dureroase
- **simpaticoliză diagnostică**: blocada cu Guanethidin sau –limită (metodologie: vezi mai jos)
- **scintigrafie – în 3 faze – a scheletului**: comparând regiunile simetrice (dreapta – stânga) în apropiere de articulaţiile implicate în procesul patologic în faza tardivă (cca 70-80% sensibilitate, cca 95% specificitate)
- **examen Rœntgen nativ**: în comparaţie (dreapta-stânga), osteoporoză difuză sau depuneri a sărurilor de calciu periarticular
- **excluderea mecanismelor de întreţinere**: de ex. sindrom vertebral cervical, osteomielită, leziuni, - compresiuni periferice ale nervilor

Diagnostic: tablou clinic, măsurarea temperaturii şi test de ischemie; la o nesiguranţă a diagnosticului scintigrafie a scheletului în 3 faze şi/sau simpaticoliză diagnostică

Terapie

- **măsuri protective**, pentru evitarea apariţiei durerii [194]
- **terapie fizicală**: gimnastică medicală prin evitarea durerii (între altele mişcarea în apă rece), tratament cu gheaţă evitând durerea, drenaj limfatic
- **invaziv; procedee instituite**: evaluări comparative între procedeele prezentate nu există
  - *blocadă cu Guanethidină* golirea de sânge, primă alegere din cauza invazivităţii reduse şi riscului redus. *Metodă*:
    - producerea golirii de sânge ca la testul de ischemie
    - guanethidină (Ismelin®) 1.25-2.5 mg în 10 ml 0,9% NaCl în Bolus i.v., după cca 1 minut 15 ml 0,9% NaCl în bolus i.v.
    - serie de 3 până la 7 blocade la interval de 2-3 zile în funcţie de răspunsul clinic
  - *blocadă a ramurii limită a ganglionului stelat - respectiv lombare*: a 2-a alegere, deoarece este mai riscantă; numai în cazul rapoartelor locale nefavorabile (de ex. din cauza tumefierii manifeste sau alodiniei) sau în cazul lipsei răspunsului la blocade cu Guanthidin; după 4 blocade la 2-3 zile se poate lua o decizie asupra efectului
    - blocada ganglionului stelat "convenţională": blocade cu anestezice locale 1%, eventual sub control Roentgen (p. 420)
    - analgezie opioid locală ganglionară (AOLG) (p. 420) cu 30 µg Buprenorphin

➢ *blocada plexului* continuă timp de 10 zile cu anestezic local: a 3-a alegere, în cazul rezistenței la terapie, drept ultima variantă

- **alte posibilități** (studii randomizate, controlate Placebo *(cu scoatere în evidență):

➢ *aplicații epidurale farmaceutice*: Clonidin [662]*, anestezie locală în doză simpaticolitică [425]

➢ *aplicații farmaceutice intratekale*: Morphin [48, 251]

➢ *aplicație farmaceutică sistemică intravenoasă*: Pamidronat (Aredia®) [133], Alendronat (Fosamax®; în Germania găsindu-se numai p.o.) [2]*

➢ *aplicație farmaceutică sistemică neintravenoasă*: Gabapentin oral [523], Calcitonin intranasal [243]*

➢ *aplicații farmaceutice topice locale:* Cremă Dimethylsulfoxid [900]*, Guanethidin prin iontoforeză [75]

➢ *electrostimulare:* pentru nervii periferici cu electrozi implantați [296], epidural [34, 420]

Prognostic: neclar; un început timpuriu al terapiei și un răspuns bun la simpaticolitice par să fie prognostic favorabile

2.24.2.2. *Sindrom dureros întreținut simpatic*

Sinonim: sympatically maintained pain, SMP

Tablou clinic: simptomatologia dureroasă (dureri spontane sub formă de arsură, alodinie) și simptomele senzitive sunt ca la DSR, limitate la o regiune de distribuție periferică sau segmentară; tumefierile semnificative, tulburările trofice și simptome motorii sunt mai rare; poate apărea și împreună cu alte sindroame dureroase

Diagnostic suplimentar

- **blocadă simpatică în scop diagnostic** → dispariția durerilor
- **electroneurografie**: confirmarea unei leziuni periferice a nervilor

Diagnostic diferențial: limitarea la DSR parțial nu este posibilă în mod sigur; durerile devin mai frecvente cel mai adesea superficial, leziuni periferice se întâlnesc practic mereu în antecedente, frecvent fără diferențiere semnificativă a temperaturii articulare, test de ischemie frecvent negativ

Diagnostic: tablou clinic și efectul unei simpaticolize (în scop diagnostic)

Terapie și prognostic: ca la DSR

2.24.2.3. *Durere post-simpatectomie [411]*

Etiologie: apariția în 30-50% după simpatectomie la pacienți cu sindroame dureroase în antecedente; frecvența după simpatectomie din cauza pAVK este necunoscută, din cauza hiperdozei în circa 6% cu manifestare blândă numai pasageră

Fiziopatologie: neclară; ipoteză actuală: prin axonotomie în cazul simpatectomiei se realizează o deaferentare a aferențelor viscerale care împreună cu eferențele simpatice se desfășoară pe căi limită → excitabilitatea acestor fibre periferice și a neuronilor *wide-dynamic-range*; Co-factor: sensibilizarea în antecedent cu precădere a neuronilor spinali pe baza sindromului primar al durerii

Tablou clinic

- debut la câteva zile până la săptămâni după simpatectomie
- **durere** profundă, înțepătoare și/sau cu caracter de arsură superficială; hiperestezie, alodinie; date subiective ale unei noi calități a durerii în comparație cu durerea care a condus la intervenție
- **localizare**: cu precădere limitată în teritoriul proximal al extremității afectate
- hiperhidroză ocazională în zona dureroasă în contradicție cu anhidroza distală a extremităților

Diagnosticare: cu ajutorul anamnezei și tabloului clinic

Terapie

- nu există un concept terapeutic standard
- **potențial eficace:**
  - ➢ analgezice care acționează central și narcoanalgezice
  - ➢ substanțe cu acțiune periferică și centrală: Phenytoin, Carbamazepin
  - ➢ substanțe active periferic: Mexiletin
- frecvent rezistent la terapie față de NSAR și opioizi

2.24.3. Sindroame dureroase neurogene

2.24.3.1. *Generalităţi*

Clasificarea prezentată aici în durerea neuropatică (= periferic neurogen) şi durerea centrală/deaferentată (= cu precădere centrală) este contestată, deoarece mecanismele fiziopatologice sunt înrudite şi în plus nu de puţine ori are loc o trecere a primei forme în a doua. Cu toate acestea, din raţiuni etiologice diferenţiate pentru ambele forme, se impune menţinerea acestei clasificări.

2.24.3.2. *Durere neuropatică*

Etiologie: toate formele caracterizate prin leziuni ale fibrelor nervoase periferice senzitive: agresiuni fizice, substanţe toxice, inflamaţii, boli autoimune, boli metabolice, neurodegenerative

Fiziopatologie: prelucrare somato-senzorială anormală de semnal în sistemul nervos periferic şi în evoluţie şi în cel central, care se prelungeşte şi după terminarea acţiunii iritativ-lezionale; mecanisme posibile: sensibilizarea receptorilor pentru durere periferici, activitate ectopică în fibrele aferente, formare de nevroame, activitate ectopică în ganglionul spinal, sensibilizarea neuronilor cornului posterior şi mai departe a structurilor rostrale care prelucrează durerea prin impulsuri anormal întreţinute

Tablou clinic

- **descriere tipică**: durere tipică cu caracter de arsură, înţepătoare, vulnerabilă, usturătoare, iritantă, ce se extinde, cu senzaţie de descărcare electrică; acuze de tip alodinie, hiperpatie, hiperalgezie la examinare
  - ➢ relevant pentru terapie: diferenţiere între durerea persistentă şi durerea paroxistică
- **localizare** (în funcţie de cauză): regiunea de distribuţie a unuia/mai multor nervi periferici, a unei rădăcini nervoase; distribuţie difuză în vasculită

Diagnostic suplimentar

- **neurografie, diagnostic neurovegetativ**: confirmarea leziunii corespunzătoare (delimitată sau difuză), cu precădere de la caz la caz confirmarea unei neuropatii de fibre subţiri
- **analiza tipologiei durerii** după Neuropathic Pain Scale [223]: intensitate, severitate, cald/rece, apatie, sensibilitate la atingerea pielii, parestezii, calitate temporală, suportabilitate, localizare în profunzime

Terapie [302, 517]

- **generalităţi**:
  - ➢ orientare mai mult după calitatea durerii decât după etiologie
  - ➢ adesea tratamente de probă consecutive cu mai multe substanţe din una sau din diferite clase de substanţe active, frecvent fiind necesare combinaţii
  - ➢ psihoterapie intensivă a pacientului şi orientarea lui mai ales când sunt necesare analgezice adjuvante, deoarece în mod regulat apar efecte secundare înainte de ameliorarea scontată a durerii
- **medicamentoasă (sistemică)**:
  - ➢ *dureri persistente:*
    - ○ analgezice neopioide (Paracetamol, Flupirtin → p. 415): efecte individuale foarte diferite
    - ○ antidepresive (→ p. 415): Amitriptylin (Saroten®) iniţial 25 mg variantă retard spre noapte; creşterea săptămânal cu 25 mg până la instalarea efectului, maxim până la 150 mg; alternativ: Nortripthylin (Nortrilen®) iniţial 3 x 10 mg, până la 150 mg/zi (mai ales în caz de tendinţă de hipotensiune ortostatică), Desipramin (Pertofran®) 25-150 mg (mai puţin anticolinergic, depresie cardiovasculară, sedare mai redusă), Clomipramin (Anafranil®) 25-150 mg, iniţial şi ca tratament infuzional în condiţii de staţionar (creşte activitatea, nu se administrează seara), Doxepin (Aponal®) 30-150 mg (induce somnul); posibil eficace: Maprotilin (Ludiomil®), Paroxetin (Seroxat®)
    - ○ analgezice opioide (→ p. 416): în condiţii controlate după eşecul metodelor de tratament precedente [895]
  - ➢ *dureri paroxitice:*
    - ○ anticonvulsive (→ p. 399): Carbamazepin (Tegretal®) 800-1600 mg/zi, Phenytoin (Zentopril®) 200-400 mg/zi, Valproat (Orfiril®) 600-1200 mg/zi, Clonazepam (Rivotril®) 1,5-6 mg/zi; actualmente există comunicări pozitive despre cazuri individuale cu Gabapentin (Neurontin®) 300-1800 mg/zi [695, 767]

- antispastice (→ p. 407): Baclofen (Lioresal®) începând cu 3 x 5 mg, creştere cu 5 mg la 3 zile până la maxim 80 mg/zi
- anestezice locale: Mexiletin (Mexitil®) 150-900 mg, mai întâi tratament de probă cu perfuzii de Lidocainã sub monitorizare

➢ simptome de excitare motorie (crampe): Chinsulfat + Theophyllin-Ethylendiamin (Limptar®), 1-2 tbl. înainte de culcare

- **medicamentos (topic)**: EMLA-Gel, Lidocain-Gel/unguent 2-5% (Xylocain®), Capsaicin (Dolenon, Liniment®) 0,025-0,075% 4-5 x/zi timp de minim 4 săptămâni
- **nemedicamentos**: stimulare electrică transcutanã a nervilor (TENS) (→ p. 423)

2.24.3.3. *Durere de deaferentare/durere centrală*

Definiţie: cu precădere dureri generate central (spinal/cerebral) după lezarea structurilor nervoase

Etiologie: leziuni complete în apropierea măduvei spinării ale nervilor periferici (→ durere fantomă, anestezie dureroasă), leziuni plexale, secţiunea sau smulgerea rădăcinii, leziuni spinale (traumatisme, inflamaţii, tumori, siringomielie), leziuni cerebrale în special talamice (infarct, hemoragie, tumori)

Fiziopatologie: modificări persistente de funcţionare (hiperexcitabilitate, activitate spontană, percepţie patologică) în sistemul central nociceptiv (parţial şi periferic) prin mecanisme ale neuroplasticităţii:

➢ *activitate spontană patologică* în terminaţiile nervilor/neuroreceptori

➢ *hipersensibilitatea neuronilor cornului posterior* ("wind-up") prin excitare nociceptivă prin activarea receptorilor NMDA-glutamatergice

➢ *sinteză modificată a neuropeptidelor* în neuronii ganglionilor spinali în lipsa substanţelor transportatoare de semnal axonal retrograd din organele inervate ("target derived factors")

➢ *modificări funcţionale biochimice* în neuronii cornului posterior, trunchiului cerebral şi talamusului după transcripţia genelor indusă de lezarea nervilor ("immediate early genes" de ex. c-Fos. c-Jun) ale căror produse proteice controlează prin cuplajul-ADN transcripţia altor gene celulare, care codifică opioizi endogeni pentru proteine receptori şi neurotransmiţători

➢ *reducerea moderării spinale, segmentare şi supraspinale* descendente prin leziuni structurale

➢ *activitate spontană a neuronilor spinali/supraspinali* (de ex. talamici)

➢ *prelucrarea anormală a excitaţiei neuronilor denervaţi* după formarea noilor sinapse ("sprouting")

➢ *transfer efaptic al excitaţiei între fibrele nervoase* pentru diferitele modalităţi senzoriale

➢ *modificarea somatotopiei* în regiunile nucleare şi ariilor de proiecţie corticale ("corticalizare")

Tablou clinic

- **leziune plexală (p. 258): smulgerea rădăcinii [804]**: durere persistentă cu caracter de arsură, sfredelitoare, frecvent paroxisme de secunde; debut nemijlocit (60%) până la 3 luni după leziune
- **dureri-fantomă**: dureri apărute sub formă paroxistică, care durează minute până la zile, sub formă de arsură sau crampe; adesea declanşare prin umplerea/golirea vezicii/rectului, activitate sexuală, modificări climatice
- **durere talamică**: percepută în jumătatea contralaterală a corpului; aproape totdeauna persistentă, parţial şi intermitentă, adesea cu caracter de arsură, frecvent şi durere spontană surdă sau disestezică; suplimentar aproape totdeauna tulburări dureroase de sensibilitate (hiperpatie, alodinie) pe lângă alte leziuni corespunzătoare deficitelor senzitivo-motorii
- **anestezia dureroasă**: dureri arzător-înţepătoare, constrictive, de intensitate schimbătoare cu exacerbare sub formă de crize în arii hipo/anestezice ale pielii, în mod tipic după neurotomii sau smulgeri de nervi, leziuni iatrogene de trigemen, leziuni transversale (medulare)

Terapie [222,303]

- **medicamentoasă:**

➢ *dureri persistente:*

- antidepresive: amitripthylin (Saroten®) 25-150 mg/zi, clomipramin (Anafranil®) 25-150 mg/zi, imipramin (Tofranil®) 50-150 mg/zi, desipramin (Pertofran®); 25-150 mg/zi, doxepin (Aponal®) 30-150 mg/zi
- opioide: se recomandă încercarea de procedură ablativă

➢ *dureri paroxistice* (de la caz la caz în combinaţie cu medicamentele de mai sus)

- anticonvulsive: carbamazepin (de ex. Tegretal®) 800-1600 mg/zi, phenytoin (de ex. Zentopril®) 200-400 mg/zi, valproat (de ex. Orfiril®) 600-1200 mg/zi, clonazepam (Rivotril®) 1.5-6 mg/zi; gabapentin (de ex. Neurontin®) 900-1800 mg/zi [716]
  - ♦ atenție la combinația de carbamazepin și phenytoin cu antidepresive triciclice prin inducție enzimatică se produce descreșterea concentrației antidepresivelor → nivel scăzut în ser, doze mai mari și necesitatea controlului nivelului seric al antidepresivelor
- baclofen (Lioresal®) la început cu 3 x 5 mg/zi, creștere cu 5 mg la 3 zile până la max. 80 mg/zi
- mexiletin (Mexitil®) 150-900 mg/zi, în prealabil probă cu perfuzie de lidocaină prin montorizare intensivă

➢ *durere fantomă*: perfuzii cu calcitonină în faza timpurie postoperatorie [349] 200 UI/zi (perfuzie scurtă timp de 30-60 minute timp de 2-5 zile); lipsa durerii până la 75%, rata recidivelor după 1 an 38%; rezultate pe termen lung încă nu există aprecieri fundamentate

- **nemedicamentoasă**:

➢ *stimulare electrică transcutană a nervilor* (TENS) (p. 423): în durere-fantomă, leziune de plex, anestezie dureroasă; posibilă și folosirea în segmentul controlateral; cca 2/3 răspund favorabil, pierdere parțială de efect prin folosire îndelungată

➢ *procedee psihologice*: psihoterapie, tehnici de relaxare [156], biofeedback

➢ *anestezie de conducere/peridurală*: în fază incipientă la dureri-fantomă

➢ *electrostimulare epidurală*: la dureri-fantomă, leziuni de plex (40-70% efect favorabil pe termen lung 20-50%; contraindicație: simptomatologie medulară transversală); smulgeri de rădăcini

➢ *termocoagularea zonei de intrare a rădăcinii posterioare (DREZ);* în smulgeri de rădăcini cervicale (eficacitate în jur de 80%), sindrom transversal (eficacitate în jur de 60%)

Evoluție: remisiuni spontane ale durerilor după leziuni de plex în 25% dintre cazuri după 1 an, a durerilor-fantomă în 10-20% dintre cazuri

Profilaxie: anestezia regională perioperatorie sau anesteziile peridurale reduc frecvența durerilor-fantomă [26,498]

2.24.3.4. *Nevralgia postherpetică (nevralgia post-zosteriană)*

Definiție: dureri care apar persistent sau la 4-6 săptămâni după vindecarea pustulelor zosteriene

Epidemiologie: cca 10%-15% dintre toți pacienții cu zona-zoster; corelație cu vârsta: pacienți >60 de ani: cca 50%, > 80 de ani: cca 80%

Cauze

- **Zoster acut (zona zoster) (p. 81)**: infecție cu virus Varicella zoster în ganglionul spinal prin ganglionită, mielită, radiculită, nevrită, vasculită, dermatită localizată în dermatomul corespunzător
- **declanșator**: imunodeficiență (vârstă, neoplazii, SIDA, *stressful life events*)

Fiziopatologie [236]: mecanisme discutate: sensibilizare anormală persistentă a nocireceptorilor fibrelor C, vindecare defectuoasă a structurilor nervoase periferice și centrale cu formare de nevrom, descărcări spontane de neuroni spinali după deaferentizare, dezinhibiție spinală a impulsurilor aferente prin lezarea/declinul neuronilor spinali, pierderea inhibiției spinale fiziologice a impulsurilor prin fibrele C prin impulsuri de fibre Aδ și Aβ după lezarea în special a nervilor mielinizanți; activitate virală/imunologică persistentă

Tablou clinic: modificări cicatriciale ale pielii cu anomalii de pigmentare în dermatomul afectat: disestezie, alodinie, hiperpatie, parțial și arii hiperestezice; durere, arsură, hiperestezie continuă, supărătoare și dureri paroxistice, lancinante

Diagnosticare: clinic-anamnestic, diagnostic suplimentar în cazul absenței leziunilor cutanate (*Zoster sine herpete*) pentru excluderea cauzelor simptomatice

Diagnostic diferențial

- **neuropatii simptomatice de trigemen** în procese paraselare retroorbitare înlocuitoare de spațiu
- **sindrom Raeder** (→p. 320)
- **nevralgie de trigemen** (→p. 318); absența durerii persistente, fără deficite de sensibilitate
- **nevralgia de nerv intermediar**: formă simptomatică din zoster, erupție în ciorchine în canalul auditiv!

- **sindroame dureroase costo-vertebrale**: absența modificării tegumentelor

Terapie [852]

- **local**:
  - capsaicin (Dolenon® Liniment) 0,025-0,075%, 4-5 x/zi timp de minim 4 săptămâni
  - lidocain – gel/unguent 5%, Emla® Cremă
  - anestezie de infiltrație cu bupivacain 0,25% și/sau triamcinolon 0,25% în 0,9% NaCl; repetarea în cazul dispariției efectului
  - stimularea nervoasă transcutanată (TENS)
- **sistemic**:
  - *antidepresive triciclice*: până acum singura grupă de substanță controlată prin studii [701]; cu efect și la pacienți nedepresivi; amitripthylin/nortripthylin, desipramin, maprotilin, clomipramin
    - dozare: treptat spre noapte; pacienți < 60 de ani 25 mg, pacienți >60 de ani 10 mg; creștere numai săptămânală; schimbarea substanței în cazul efectelor secundare, în caz contrar doar la lipsa efectelor la minim 75 mg după o terapie de minim 2 săptămâni; mai întâi schimbarea grupei de substanțe
    - ATENȚIE: la combinare cu carbamazepin prin inducție enzimatică descreștere accelerată a antidepresivelor → nivel redus în ser, de aici controlul nivelului antidepresivelor
  - *verificat necontrolat*: anticonvulsive (carbamazepin, phenytoin, valproat), moderatori de recaptare serotoninergici (fluoxetin, zimeldine), neuroleptice (phenothiazine, chlorprothixen; numai în combinație cu thymoleptika), histamin-H2-antagoniști (cimetidin)
  - *în cercetare*: analgezice opioide (Tramadol retard, Morphin retard), antagoniști receptori –NMDA (Memantine ș.a.)
- **invaziv**: blocada simpaticului timp de 6 săptămâni după zoster, blocade periferice ale nervilor în serie (circumscrise), ultima alegere: coagulare a zonei de intrare a rădăcinii posterioare (→p. 421)

Profilaxie

- **medicamente antivirale**: efect cu precădere localizat; efect optim numai în decurs de 24 de ore după apariția erupțiilor, insuficient după 72 de ore [886]
- **blocada simpaticului**: în decurs de 6 săptămâni după debutul bolii ameliorări bune și foarte bune ale durerii; evitarea probabilă a unei nevralgii, până acum neconfirmată [880]

Prognostic: în cazuri particulare imprevizibil; 50% remisiuni spontane în decurs de 3 luni; altele 25% în decurs de 12 luni; evoluții posibile de ani, descreșterea ratei de remisie în funcție de durata evoluției

Nevralgie de trigemen p. 318

2.24.3.5. *Meralgia parestezică*

Epidemiologie: Femei : Bărbați = 3:1; vârstă medie

Etiologie: compresiunea nervului cutanat femural lateral la trecerea prin pliul inghinal, leziuni ale nervilor (în cazul prelevării de os spongios, operații ale treimii superioare a coapsei)

Factori predispozanți: abdomenul inferior cu pliuri la obezi, sarcină, eforturi, imobilizare la pat, corset, pantaloni strâmți ("boala jeanșilor")

Tablou clinic: dureri sub formă de arsură (partea anterioară/exterioară a coapsei) și disfuncții senzitive, provocate de mișcări ale articulației coxo-femurale; la 10% dintre pacienți bilateral

Examinare: durere locală la compresiunea unei arii situate la 2 cm intern față de spina iliacă antero-superioară, semn Lasègue invers pozitiv

Diagnostic: tablou clinic și anestezie locală de probă la locul de trecere a nervului

Diagnostic diferențial: sindrom radicular L_3-L_4 (reflex rotulian diminuat slăbit) (p.258), coxartroză, sindrom dureros pseudoradicular

Terapie: evitarea mișcărilor ample ale articulației coapsei, repaus (rată înaltă de remisiuni spontane), scăderea greutății, blocade cu anestezice locale în serie, cortizon local, neuroliză

Evoluție: remisiune spontană în 25%, ameliorare la o terapie conservativă de cca 90%

2.24.3.6. *Notalgia parestezică*

Generalități: lezare prin comprimare a rădăcinii dorsale la trecerea în unghi drept prin musculatura paravertebrală dorsală, parțial asociat cu polineuropatii și cu neoplazii endocrine multiple (NEM)-sindrom tip 2A: sunt descrise cazuri familiale
Tablou clinic: parestezii, prurit în zona de distribuție a ramurilor dorsale ale nervilor spinali Th2-Th6
Examinare: eventual pigmentare maronie, hipoestezie și tulburări de sudorație într-o arie dată
Diagnostic suplimentar

- **EMG**: semne de denervare în musculatura paravertebrală
- **biopsia pielii**: depozite de amiloid subepidermic

Terapie: phenytoin p.o.: local: capsaicin, EMLA-Gel

2.24.3.7. *Sindrom ilioinghinal/iliohipogastric*

Definiție: sindrom dureros de compresiune/leziune a nervilor iliohipogastric și ilioinghinal
Cauze: cura herniilor, rareori după nefrectomie sau apendicectomie în caz poziționare retrocecală, tumori retroperitoneale, abcese paranefritice
Tablou clinic: dureri, tulburări de sensibilitate (pliul inghinal, scrot/labia mare și pe partea proximală a coapsei
Examinare

- **deficit de sensibilitate în teritoriul nervului ilioinghinal**: tegumentele suprasimfizare, baza penisului, părțile proximale ale scrotului, respectiv labiei mari și pe partea internă a coapsei
- **deficit de sensibilitate în teritoriul nervului iliohipogastric**: cranial în 2/3 mediale ale pliului inghinal și regiunea spinei iliace antero-superioare
- mers flectat anterior (relaxare), diminuarea durerii prin ușoară flexie și rotație internă a coapsei

Terapie: infiltrație cu anestezice locale și steroizi, neuroliză, rizotomie [721]

2.24.3.8. *Nevralgie spermatică*

Definiție: sindrom dureros cauzat de compresiune/lezarea nervului genitofemural
Etiologie: cura chirurgicală a herniilor
Tablou clinic

- **dureri** cu proiecție în testicule
- **tulburări de sensibilitate** în regiunea de distribuție a nervului genitofemural: tegumentele părții anterioare a coapsei sub banda inghinală în jumătatea medială
  - *ramul femural*: partea laterală a acestei zone
  - *ramul genital*: partea medială a acestei zone, pielea scrotului, tecile testiculelor

Examinare: absența reflexului cremasterian
Terapie

- **neuroliză** la locul definit al compresiunii
- **anestezice locale** la compresiune în regiunea pliului inghinal
- **carbamazepin sau baclofen** la durere spontană fără declanșare mecanică
- **rizotomie [721]** în cazuri rezistente la terapie după o blocadă (diagnostică) a rădăcinii

2.24.4. Alte sindroame dureroase

2.24.4.1. *Coccigodinie*

Etiologie

- **traumatică**: după traumatisme prin tasare, fracturi, dislocări
- **postoperatorie**: de ex. intervenție chirurgicală rectală
- **microtraume cronice**: *television bottom*
- **compresiuni**: hernii discale lombosacrate (rareori), tumori ale cozii de cal, malformații osoase, procese ale organelor învecinate (carcinom rectal), metastaze
- **procese inflamatorii ale organelor învecinate**: anus, uter, prostată, fistule anorectale, articulații
- **arahnoidite**: spațiul inferior subarahnoidian drept "captator de nămol", în antecedente mielografie cu substanță de contrast uleioasă
- **îmbolnăviri ortopedice**: dislocare/artroză deformantă a apofizelor articulare

Tablou clinic: dureri sub formă de arsură, dependente de solicitări fizice, provocate de ortostaţiune, mers, defecaţie; de cele mai multe ori fără tulburări sfincteriene şi erectile
Terapie: aplicaţie locală caldă, stimulare transcutană a nervilor (TENS), infiltraţii ale regiunii coccisului cu anestezice/prednisolon epidural prin canalul sacral, rezecţia coccisului (rezultate chirurgicale proaste)

2.25. Tulburări funcţionale de etiologie necunoscută

A. Hufschmidt şi M. Bär (versiune medicală de D. Baltag şi B. Ignat)

2.25.0.1. *Amnezia globală tranzitorie (episoade amnestice)*

Fiziopatologie: necunoscută
Boli asociate: migrene şi cefalee de tensiune; neasociate cu boli vasculare sau factori de risc
Criterii diagnostice [320]

- anamneză familială
- amnezie anterogradă clar descrisă în timpul crizelor
- fără afectare cognitivă generală, tulburări de conştienţă sau depersonalizare
- fără deficite locale secundare
- fără fenomene epileptice
- durata maxim 24 de ore
- fără traumatisme craniocerebrale în antecedente, fără epilepsie cunoscută

Tablou clinic: amnezie cu debut acut şi treptat remitent anterograd şi amnezie (variabil) retrogradă în rest cu cognitivitate şi vigilenţă normale; durată medie de 6-8 ore; la cca 50% dintre cazuri declanşare prin stres psihic sau emoţional

- **simptome secundare** (facultativ): ameţeală, greaţă, migrenă

Diagnostic suplimentar

- **EEG**: parţial disritmie temporală
- **SPECT**: perfuzie redusă în hipocamp bilateral, perfuzie parţială neocorticală şi în ganglionii bazali [726]

Diagnostic diferenţial

- **amnezie epileptică tranzitorie** în cadrul crizelor focale-complexe: frecvent mai scurte, crize mai frecvente, amnezie retrogradă prelungită după crize
- **amnezie tromboembolică tranzitorie**: în cadrul AIT-ului de trunchi cerebral, în plus eventual ataxie, hemianopsie, nistagmus, dizartrie
- amnezia tranzitorie din comoţia cerebrală, intoxicaţii, angiografie cerebrală; psihogenă

Evoluţie: cca 10% suferă şi un al 2-lea episod

2.25.0.2. *Sindromul de oboseală cronică* (Chronic fatigue syndrome, CFS)

Etiologie: necunoscută; un virus implicat nu a fost încă descoperit
Criterii diagnostice [216]

- **criteriu principal**: astenie persistentă sau stare de epuizare de minim 6 luni care:
  - nu se explică prin altă afecţiune
  - a apărut recent
  - nu este urmarea unei situaţii cronice de solicitare
  - nu se înlătură semnificativ prin repaus la pat
  - se manifestă astfel încât capacitatea medie de efort este semnificativ redusă
- **criterii secundare** (cel puţin 4 criterii secundare trebuie să existe concomitent sau după debutul oboselii şi să se menţină minim 6 luni):
  - dureri faringiene
  - noduli limfatici cervicali sau axilari dureroşi
  - dureri musculare
  - artralgii neinflamatorii migratorii
  - migrene nou apărute
  - dificultăţi de concentrare şi tulburări de memorie pe termen scurt

- fără refacere după somn
- oboseală prelungită generalizată (>24 ore) după eforturi alteori ușor tolerate

Examinare: subfebrilitate, faringită nepurulentă, noduli limfatici palpabili sau sensibili la durere
Diagnostic diferențial: tumori maligne, boli autoimune și granulomatoase (colagenoze, vasculite sistemice, sarcoidoză), boli hematologice, infecții localizate sau sistemice, tablouri clinice condiționate de HIV, boli psihice (depresie, psihoză, schizofrenie), boli neuromusculare (miastenie, miopatii inflamatorii sau metabolice), boli endocrine (hipotireoză, hipoparatiroidism, boală Addison, sindrom Cushing, diabet zaharat), modificări de metabolism sau electrolitice (hipovitaminoze absolute sau funcționale, carență de seleniu), dependență de droguri sau medicamente (alcoolism, abuz de analgezice, tranchilizante, substanțe anestezice)
Diagnosticare: per exclusionem
Terapie: terapie de corecție comportamentală/cognitivă [830]
Prognostic: la 20% ameliorare în decurs de 18 luni; predispoziție pentru evoluție favorabilă, senzație subiectivă a controlului simptomelor, durată scurtă, lipsa unui model somatic de explicare de către pacient [830]

2.25.0.3. *Sindromul fibromialgic (Tendonomiopatie generalizată, TMG)*

Epidemiologie: prevalență 0,6-3,2 % din totalul populației; M:F = 1:10; debut cel mai adesea în decada a 4-a, maxim în decada a 5-6-a, rar la pacienți >75 de ani; debut monolocular (cu precădere lombar, cervical, membre inferioare), în medie cca 7 ani până la generalizare; evoluție sub formă de puseuri progresive sau cu cronicizare, mai rar remisivă
Boli asociate: sindromul de tunel carpian (p. 265)
Criterii diagnostice [883]

- **anamneză**: dureri generalizate (adică jumătatea dreaptă și stângă a corpului, partea superioară și inferioară a corpului, schelet axial)
- **dureri** în minim 11 din 18 *tender points* definite prin presiune digitală (9 pe fiecare jumătate a corpului)
  - inserția mușchilor suboccipitali
  - apofizele transverse C5-C7
  - mijlocul marginii superioare a M. trapez
  - M. supraspinos
  - Cartilagiu și limita osoasă al coastei a 2-a
  - epicondilul radial (2 cm distal)
  - regiunea fesieră laterală (cadranul superior extern)
  - trohanterul mare
  - depozitul median de grăsime al articulației genunchiului proximal la linia articulației

Tablou clinic: dureri ale tendoanelor, iradiere în musculatură, apariție de cele mai multe ori bilateral
Examinare

- durere la apăsarea tendoanelor și mușchilor, durere la elongație și efort, ameliorarea durerii în repaus, contracturi musculare
- **puncte de declanșare** [883]: vezi mai sus
- **puncte de control** (nu trebuie să fie sensibile): regiunea frontală mediană (stânga și dreapta identic), partea volară a mijlocului antebrațului, unghia degetului mare, mijlocul coapsei anterioare

Diagnostic suplimentar (cu privire asupra diagnosticelor de excludere): VSH, CK, factor reumatoid, ANA, TSH
Diagnostic diferențial

- **sindrom de oboseală cronică**(p. 329)
- **boli reumatologice**: mai ales colagenoză
- **sarcoidoză** (→ p. 110), boala Crohn, colita ulceroasă
- **boli endocrine**: hipotiroidie, hiperparatiroidism
- **sindrom postpolio** (→ p.80) [817]

Terapie

- **thymoleptice**: amitriptylin (la început cu 10 mg spre noapte, creştere săptămânală până la 75 mg [633]); clomipramin, maprotilin, fluoxetin
- **antiinflamatoare şi relaxante musculare** fără efect sigur!
- **psihoterapie**: metode cognitive, relaxare musculară după Jackobson
- **fizic**: kinetoterapie activă, sport, căldură, tentative prin aplicaţii reci
- ATENŢIE: la pacienţi cu TMG intervenţiile chirurgicale sunt mai frecvent inutile (hernii de disc, histerectomie, alte operaţii ginecologice)
- **ineficace**: imipramin, doxepin, prednison, stimulare transcutană a nervilor (TENS), anestezie locală, hipnoză, acupunctură .

2.25.0.4. *Senzitivitatea chimică multiplă (SMC)*

Definiţie: suferinţe funcţionale polisimptomatice în legătură cu noxele mediului

Etiologie (ipoteze)

- *environmental overload*, sumarea efectelor imunologice sau direct toxice ale noxelor alimentare/din mediu
- **modele de sensibilizare pe bază neurofiziologică**(*limbic kindling*, *time-dependent sensitization*): legătură strânsă între bulbul olfactiv şi sistemul limbic cu deosebită vulnerabilitate faţă de noxe ca mecanism important
- **psihologic/psihiatric**: suspectarea unei asociaţii cu boli somatice, fobie sau panică

Tablou clinic: sensibilitate a mirosului, cacosmie, intoleranţă la alimente; neurologic: numeroase simptome nespecifice, cel mai frecvent migrene, tulburări de concentrare, probleme de gândire, tulburări ale vorbirii, tulburări auditive şi de echilibru, ameţeală, tulburări ale mersului

Diagnostic diferenţial: chronic fatigue syndrome (CFS), sindrom fibromialgic, sindrom-apnee de somn (SAS), boli neoplazice sau alte boli generalizate consumptive

Terapie: evitarea expunerii, eventual psihoterapie (cu precădere terapie comportamentală)

2.26. Boli neuro-ortopedice

M. Bär (versiune medicală de Aurora Creţu)

2.26.0.1. *Hernia de disc cervicală*

Sindromul cervicobrahial

Epidemiologie: B:F = 2-3:1 (pacienţi operaţi), vârful de vârstă: decada 4-5. Distribuţie 60% monoradiculară, 40% poliradiculară

Fiziopatologie

- **segmente afectate**: coloana cervicală C6-7 >C5-6>C7-T1 >> C4-5 (centrul de greutate al modificărilor degenerative în zona segmentelor mobile caudale: mobilitate mai mare în zona de tranziţie spre coloana dorsală relativ rigidă, presiune crescută prin greutatea extremităţii cefalice)
- **modificări degenerative** în zona spaţiilor intradiscale → deficit al sistemului osmotic funcţional → protruzie/prolaps progresiv al nucleului pulpos prin inelul fibros şi apropierea corpilor vertebrali cu reacţie osteofitică a apofizelor semilunare, subluxaţie a apofizelor interarticulare → îngustare osoasă a găurilor de conjugare
- **compresiunea rădăcinilor** numai prin ţesutul discal (*soft disc*) sau şi prin spondilartroză supraadăugată(*hard disc*)

Tablou clinic

- **dureri**: debut cel mai adesea acut prin cervicobrahialgii după mişcări de rotaţie ale capului, după atitudine cifotică prelungită, de ex. la citit, lucru la masa de scris, dimineaţa la trezire; iradiere de tip radicular, intensă în braţ şi mână cu accentuare nocturnă şi la schimbarea poziţiei capului
- **deficite radiculare senzitivo-motorii** (→ sindroame radiculare cervicale [p. 256]), rareori semne de sindrom de compresiune medulară(→ mielopatie cervicală [p. 189])
- **simptome secundare frecvente**: cefalee frontală şi occipitală, vertij nesistematizat, tinnitus, parestezii nucale, iritabilitate, depresie

Examinare: atitudine vicioasă (redoare/flexie a capului), durere la presiunea punctelor de emergenţă ale nervilor occipitali, ale musculaturii cefei, laterocervicale şi ale regiunii scapulare, ale apofizelor

spinoase şi transverse, la înclinarea şi reclinarea coloanei cervicale, la apropierea bărbiei de stern, la testul de compresiune a gâtului, *neck-compression-test* (provocarea durerii radiculare prin compresiune axială cu rotaţie şi aplecarea capului de partea algică), test de hiperextensie (ameliorarea durerii prin tracţiune axială a capului în poziţie şezândă)

Diagnostic complementar

- **laborator**: VSH, PCR, hemoleucogramă, electroforeza proteinelor, calcemie, fosfatemie, acid uric
  - ➢ în cazul unei suspiciuni clinice etiologice: fosfataze alcaline şi acide, reacţii serologice pentru borrelioză, factor reumatoid, examen LCR la suspiciunea de radiculită
- **examen radiologic în 4 incidenţe**: evaluarea apofizei unciforme (semilunare), a poziţiei corpului vertebral pe incidenţa de faţă; evaluarea înălţimii discului, a poziţiei corpului vertebral, a flexibilităţii pe incidenţa de profil (cu margini menţinute în reclinaţie) (flexie-extensie); evaluarea găurilor de conjugare pe incidenţe oblice (atenţie: îngustările ligamentare nu se pot evidenţia)
- **CT/IRM** în cazul simptomatologiei radiculare/mielice: la CT artefacte de sumare ale segmentelor cervicale distale, delimitare proastă a părţilor moi la limita cu ţesutul grăsos peridural slab reprezentat; la IRM imagine clară a discurilor, a rădăcinilor nervoase în foramen şi mai ales imagine sagitală de ansamblu a canalului spinal
- **EMG**: semne de denervare în muşchii paretici, pentru diferenţiere de leziunile de plex eventual examinarea muşchilor paraspinali
- **scintigrafie osoasă**: în suspiciunea de osteoliză

Diagnostic pozitiv: tablou clinic şi imagistică corespunzătoare

Diagnostic diferenţial: sindrom interapofizar articular, tendinopatii (entezite) ale apofizei spinoase/transverse, sindrom de scalen anterior, sindrom tumoral Pancoast-Tobias (sindrom Claude Bernard-Horner), periartrita scapulohumerală, amiotrofie nevralgică de umăr, nevrită de plex cervical (Z. zoster, borrelioză), anevrism disecant de arteră vertebrală, sindrom de furt subclavicular, tumori spinale, siringomielie, epicondilită, sindrom de tunel carpian, sindrom de canal cubital

Tratament conservator

- **fizioterapie**: repaus, descărcare prin suspendare în eşarfă (mai ales noaptea), manipulare prin extensie (eşarfă Glisson), miotonoliză prin utilizarea aplicaţiilor calde (Fango, rulou fierbinte), mobilizare/tonifiere musculară după remisiunea puseului dureros acut
- **terapia durerii** cu antiinflamatoare, flupirtin (Katadolon®), aplicaţii de gheaţă paravertebral (2-3 x /zi pentru 10-20 minute), anestezice locale (infiltraţia punctelor trigger, infiltraţii intra/subcutanate cu rol de "contrairitaţie"
- **miorelaxante**: tetrazepam (Musaril®), tizanidin (Sirdalud®)

Tratament chirurgical

- **indicaţii**: semne de compresiune medulară, pareze periferice grave fără tendinţă de regres în decurs de 3 săptămâni, sindrom dureros radicular rezistent la tratament cu imagistică corespunzătoare
- **metode**:
  - ➢ *discectomie anterioară* cu sau fără fuziune intercorporală
  - ➢ *abord selectiv dorsolateral* cu foraminotomie, ablaţia parţială a apofizelor articulare în hernia de disc laterală

Profilaxie: încălţăminte cu tocuri amortizante, evitarea traumatismelor axiale (călărie!), loc de muncă adecvat (evitarea mişcărilor repetitive de rotaţie)

Prognostic

- **cu tratament conservator**: ameliorare în 4 săptămâni în 75% din cazuri; aproximativ 10% din pacienţi necesită tratament chirurgical
- **cu tratament chirurgical**: ameliorare sau vindecare în > 75% din cazuri; nu există o corelaţie certă între gravitatea deficienţelor radiculare, durata suferinţei preoperatorii, modificările osoase şi rezultatele terapeutice [479]

2.26.0.2. *Hernia de disc lombară (lomboscialgia)/Sindromul radicular lombar*

Definiţii

- **lumbago/lombalgie**: durere circumscrisă intensă, fulgurantă; debut acut mai ales la aplecare, revenire în poziţie verticală, rotiri ale trunchiului, ridicări de greutăţi, în 2/3 din cazuri fără un motiv aparent; numai 1-2% dintre aceşti pacienţi dezvoltă o lomboscialgie sau o hernie de disc
- **lomboischialgia**: durere acută sau cronică, adeseori intensă cu iradiere în fesă şi/sau membrul inferior, accentuată de creşterea presiunii intradurale (tuse, strănut, screamăt)
- **sindrom radicular lombar** (→ p. 258): deficite senzitive şi motorii în musculatura corespunzătoare dermatomului unei rădăcini lombare (cel mai frecvent L5)

Epidemiologie: incidenţă anuală a sindroamelor dureroase lombare 15-25%, prevalenţa cea mai crescută în decada 30-39 de ani: B>F

Factori predispozanţi: poziţie defectuoasă, menţinerea îndelungată a aceleiaşi poziţii (indiferent de greutate şi de încărcarea corporală): lipsa antrenamentului; musculatura trunchiului slab dezvoltată

Patologie

- **protruzie discală**: proeminenţa în canalul vertebral a nucleului pulpos
- **hernie discală**: deplasarea unei părţi de disc, nucleul pulpos şi fragmente din inelul fibros
- **sechestru discal**: fragmente ale nucleului pulpos prolabat în spaţiul epidural

Fiziopatologie

- pierdere de fluiditate/elasticitate a nucleului pulpos indusă de vârstă/efort, ca şi rupturi ale inelului fibros determinate de vârstă, forţe de torsiune şi forfecare → protruzie/herniere → compresiune mecanică a rădăcinilor nervoase cu reacţie neurogen-ischemică/inflamatorie → ischialgie/deficite senzitivo-motorii
- atitudine vicioasă secundară/solicitare vicioasă/modificări degenerative osoase, ligamentare şi ale structurilor articulare determină dureri local-nociceptive/ pseudoradiculare, amplificate şi de contracturile musculare reflexe

Tablou clinic: sindrom radicular lombosacrat (→ p. 258, p.31), durere locală, lombosacrată, dureri radiculare, eventual dureri pseudoradiculare (profunde, surde, prost localizate, rareori distal de genunchi; pareze de însoţire posibile, fără deficit senzitiv), eventual se pot supraadăuga dureri miofasciale (local şi iradiate)

Examinare

- **inspecţie**: atitudine vicioasă, bazin oblic, rigiditate/hiperlordoză, decalaj al apofizelor spinoase (spondilolisteză)
- **semne de iritaţie radiculară**: semnul Lasègue şi Lasègue încrucişat, semnul Bragard (la cei la care semnul Lasègue este pozitiv, la un unghi mai mic decât cel care produce durerea, dorsiflexia piciorului → provocarea durerii)
- **poziţia corpului**: aplecarea trunchiului de partea controlaterală descarcă rădăcina comprimată în hernia de disc laterală, aplecarea trunchiului de aceeaşi parte descarcă rădăcina în hernia medială, hiperextensia nedureroasă în hernia de disc provoacă dureri în cazul fracturilor, sindromului interarticular sau afecţiunilor inflamatorii
- **în suspiciunea de suprasolicitare funcţională**: se încearcă poziţia cu membrele inferioare întinse; tensionarea rădăcinii corespunde celei din manevra Lasègue; menţinerea acestei poziţii fără durere cu Lasègue pozitiv pledează pentru suprasolicitare funcţională

Diagnostic complementar

- **radiografie de coloană lombară în 2 incidenţe**: modificări degenerative, pensări ale spaţiilor intervertebrale, osteolize
- **CT/IRM** în cazul simptomatologiei radiculare (ATENŢIE: pacienţi > 40 de ani prezintă în 30-50% din cazuri hernii de disc asimptomatice)
- **mielografie cu mielo-CT succesiv** în cazuri îndoielnice şi la simptomatologie dependentă de efort, încărcare (mielografie în ortostatism şi în încărcare), respectiv în caz de claudicaţie spinală
- **laborator**: VSH, CRP, hemoleucogramaă, electroforeza albuminelor, calcemie, fosfatemie, acid uric
  - ➢ *în cazul suspiciunii clinice* fosfataze alcaline şi acide, examen serologic pentru Borrelia, factor reumatoid; examen LCR în suspiciunea unei radiculite

- **electromiograma**: semne de denervare (mai ales atunci când evaluarea forței musculare este limitată antalgic), pentru determinarea segmentului afectat și diferențierea de o leziune de plex
- **scintigrafia osoasă** în suspiciunea de osteoliză, tumori

Diagnostic pozitiv: tablou clinic și imagistică CT/IRM corespunzătoare herniei de disc
Diagnostic diferențial: sindrom interapofizar articular (→ p. 336), sindrom – ISG (→ p. 336), ischiosacralgie, sindromul piriform (→ p. 337), arahnoidită, nevrită de plex lombosacrat (z. zoster, boRrelioză), meningioză carcinomatoasă(→ p. 140), tumori spinale (→ p. 194) (neurinoame, ependimoame), metastaze, boală Bechterew, spondilodiscite (→ p. 335), abcese epidurale spinale (stafilococ, pseudomonas), dureri proiectate de la organele pelvine și retroperitoneale
Tratament în lumbago/lombalgie: analgetice și miorelaxante, ameliorare rapidă în cazul renunțării la repausul la pat și continuarea activității cotidiene (pe cât posibil) [495]
Tratamentul lomboscialgiei/sindromului radicular lombar

- **fizic** în trei etape în funcție de tabloul clinic:

Faza	1	2	3
Clinic	Predominența durerii	Dureri în antecendente, limitarea mobilității în prim-plan	Dureri controlate, limitarea mobilității în antecedentele imediate
Scop	Terapia durerii	ameliorarea mobilității	profilaxie
Metode (predominante)	Utilizări pasive: cald, rece, masaje efectuate cu grijă	Gimnastică, corecția poziției, întinderi musculare, eventual tracțiune	Tonifierea musculaturii, educarea și conștientizarea poziției
Plan terapeutic dimineața (exemplu)	20' mobilizări în imersie 15', microunde sau rulou fierbinte sau tratament cu gheață	20' mobilizare în imersie	20' mobilizare în imersie 30'gimnastică cu consiliere medicală
După-amiază	20' mobilizare în imersie 15' microunde sau rulou fierbinte sau masaj cu gheață	20' mobilizare în imersie	20' mobilizare în imersie nesupravegheat

- **medicamente**: antiinflamatorii, analgetice, miorelaxante; la dureri extreme eventual anestezie sacrală
- **chirurgical**:
  - *indicație*: hernie de disc cu prolaps sau sechestrare de nucleu pulpos cu sindrom de coadă de cal (tulburări sfincteriene vezicale și anorectale, pareze, tulburări de sensibilitate segmentare), pareze grave ale musculaturii cu importanță funcțională mare (cu precădere rădăcinile L3, L4 și L5), după tratament conservator ineficient timp de 2-3 săptămâni
  - *metodă:* hemilaminectomie și îndepărtarea microchirurgicală a nucleului prolabat, respectiv a sechestrelor/discectomie
  - *rata recidivei*: 4-7% (din care 80% în primul an)
- **nucleotomie percutană (spinaloscopică) [364]**:
  - *indicație*: protruzie discală și hernie de disc cu ligamentul longitudinal posterior intact, la dureri relevante sau pareze și tratament conservator ineficient timp de 6 săptămâni
  - *complicație:* spondilodiscita (<1%)
  - *contraindicații:* hernii sechestrate (în caz de dubii = discografie), hernii circulare cu bază largă
- **contraindicat**: terapie manuală
- **metode ieșite din uz (depășite)**: infiltrații radiculare repetate (→ fibroze, leziuni durale), injecții intragluteale de soluții analgetice steroidiene (→ necroza țesutului adipos)

Profilaxie: suplinirea inegalității membrelor inferioare (încălțăminte ortopedică cu înălțare), scădere poderală, educarea poziției corecte (perne pentru ceafă), ca și conștientizarea poziției, schimbarea locului de muncă (evitarea torsiunilor repetate), activități sportive de agrement (drumeții, înot, mers pe bicicletă, schi-fond)
Evoluție

- **cu tratament conservator**: rata de succes 80-90%, după 1 an la aproximativ 75% recidiva herniei sau a protruziei la CT [96,730], cel mai adesea la pacienții ce au prezentat sechestrare, mai rar în cazul protruziilor cu bază largă [96]

- **cu tratament chirurgical** în cazul unei indicaţii judicioase, aproximativ 90% rezultate satisfăcătoare, rata reintervenţiei 2-7%, discită postoperatorie (→ p. 335) 0,1-3%

2.26.0.3. *Stenoză de canal spinal lombar (Claudicaţia spinală)*

Epidemiologie: afectate cu precădere vârstele mijlocii şi înaintate, B >F

Fiziopatologie: stenoze constituţionale sau degenerative în segmentul mobil al recesului lateral şi/sau al canalului spinal → dureri dependente de mişcare şi încărcare, cel mai adesea multisegmentare respectiv deficite senzitivo-motorii

Tablou clinic

- **stadiul 1 – claudicaţie spinală intermitentă**: disbazie intermitentă după o anumită distanţă de mers cu dureri, deficite senzitivo-motorii tranzitorii, reversibile prin cifozarea coloanei lombare (aplecarea trunchiului, poziţie şezând); dureri la coborârea pantelor, ameliorarea la urcarea pantelor, spre deosebire de claudicaţia din mersul pe bicicletă pe distanţe mari, mai degrabă posibil decât mersul pe jos
- **stadiul 2 – pareze intermitente**: scurtarea distanţelor de mers pe jos fără dureri, dureri în decubit dorsal cu coloana lombară lordozată, deficite senzitive persistente, diminuări de reflexe şi pareze intermitente
- **stadiul 3 – pareze persistente, progresive** cu dureri parţial regresive

Diagnostic complementar: ca şi la hernia de disc lombară, mielografie funcţională/în încărcare mielo-CT

Diagnostic pozitiv: anamneză tipică şi evidenţierea canalului lombar îngust la IRM sau mielo-CT

Diagnostic diferenţial

- **claudicaţia neomogenă** din angioamele spinale, sindromul Lériche, tumori spinale (p. 194)
- **claudicaţia intermitentă din arterită**: ameliorarea durerii la oprirea din mers, factori de risc tipici, absenţa pulsului la pedioasă, absenţa ameliorării la solicitarea vicioasă a coloanei lombare

Tratament

- **în suferinţele acute** ca la hernia de disc: conservator, de lungă durată cu fizioterapie (exerciţii de flexie, tonifierea musculaturii trunchiului), de la caz la caz lombostat
- **în stadiile 2 şi 3** chirurgical: hemilaminectomie/laminectomie în segmentul afectat clinic, rezecţie parţială a articulaţiei superioare în stenoza de reces (rezultate bune în 60-70% [819])

2.26.0.4. *Spondilodiscita postoperatorie*

Incidenţă: 0,1-3% din intervenţiile pentru hernie de disc (foarte rar în herniile de disc cervicale)

Germeni: stafilococ (70%)

Factori predispozanţi

- **ai pacientului**: diabet, infecţii cronice (în special de căi respiratorii superioare), ţesut adipos bogat
- **ce ţin de actul operator**: leziuni ale învelişurilor, reintervenţii, durată mare a operaţiei

Tipuri

- **spondilodiscită precoce**: 5-14 zile postoperator
- **spondilodiscită tardivă**: 4-8 săptămâni postoperator
- **spondilodiscită "aseptică"**: reacţie de corp străin; confuzie prin rezultate fals negative la germeni anaerobi, defect de puncţie

Tablou clinic: dureri de mişcare şi la solicitări vicioase, dureri la percuţia apofizelor spinoase, durere la trepidaţii (mersul cu automobilul !), subfebrilitate până la 38°C

Diagnostic complementar

- **laborator**: semne de inflamaţie (creşterea VSH: la 2 ore >80 mm, creşterea – CRP, hemocultură pozitivă, eventual leucocitoză), creşterea fosfatazei alcaline (80%)
- **examen radiologic** coloană lombară profil
- **IRM**: patognomonic cel mai devreme la 1 săptămână de la debut: leziuni T1-hipointense, mai târziu T2-hiperintens, substanţă de contrast pentru diagnostic diferenţial cu leziunile degenerative, sensibilitate şi specificitate >90% [769]
- **scintigrafie**: acurateţe > 90% cu specificitate de 50-80%

Diagnostic diferenţial

- **hernia de disc recidivantă**: fără substanţă de contrast în IRM
- **spondilodiscita hematogenă** în afecţiuni consumptive (TBC, valvulopatii, infecţii urogenitale)
- **metastaze**

Diagnostic pozitiv: clinică, laborator, imagistică, evidenţierea germenilor prin puncţie cu ac fin sub control CT (siguranţa de a nimeri zona discală 70%), examinare LCR, hemoculturi

Terapie

- **conservatoare:**
  - *imobilizare ghipsată* cu prinderea unei coapse pentru 8-12 săptămâni, în medie, până la normalizarea VSH; apoi controlul VSH la 6-8 săptămâni până la 6 luni de la debut
  - *antibioterapie*: conform antibiogramei, pentru germenii cunoscuţi pentru ceilalţi antibiotice cu spectru larg – cefalosporine
- **chirurgicală**: evacuarea necrozei şi spondilodeză pe calea anterioară
  - *indicaţie:*
    - tratament conservator fără ezultat 2-3 luni sau
    - accentuarea durerilor sub tratament conservator sau
    - acţiune compresivă cu deficite neurologice

Profilaxie: antibioterapie peroperatorie ("single shot"), efect nedovedit

2.26.0.5. *Sindromul apofizelor articulare*

Definiţie: sindrom dureros pseudoradicular, pornind de la faţetele apofizelor articulare; descris ca sindrom dureros de sine stătător [345], unii autori vorbesc despre un sindrom de compartiment dorsal al segmentului motor [73]

Fiziopatologie: dureri nociceptive transmise de terminaţiile nervoase de la capsula sinovială şi periostul articulaţiilor interpediculare datorate cel mai adesea unor modificări artrozice

Tablou clinic: durere plană difuză, profundă, cel mai adesea sub formă de înţepătură, arsură, în regiunea lombară, provocată mai ales prin hiperlordozare; caracter de unghi la mişcări forţate

- **coloana cervicală**: dependenţă de mobilizare, provocată prin presiunea axială şi rotaţie de partea contracturii musculare; iradierea durerii C3,4 → ceafă, C5,6 → umăr, braţ
- **coloana toracală**: durere "clară" toracică, dependentă de mobilizare (rotaţie, reclinaţie), accentuare prin supraadăugarea durerii din contractura musculară
- **coloana lombară**: iradierea durerii: coloană lombară superioară → creste iliace, sacrum, pliu inghinal; coloana lombară inferioară → regiunea sacroiliacă, trohanteriană, faţa posterioară a copasei, ischion, gambă(rar)

Examinare: evidenţierea blocării în segmentul mobil cu ajutorul tehnicilor de examinare manuală segmentală, durere la percuţie şi vibraţie la nivelul segmentelor afectate

Diagnostic complementar: radiografia coloanei în 2 incidenţe: atitudine vicioasă, spondilartroză (nici un criteriu obligatoriu pentru diagnostic)

Diagnostic pozitiv: durere tipică la injectare în scop diagnostic de soluţie hipertonă de NaCl la nivelul faţetelor articulare, ca şi încetarea durerii la injectarea unui anestezic local (ATENŢIE: cca 40% rezultate fals pozitive (= la repetare nu sunt reproductibile) [733,734])

Tratament

- **ne-invaziv**: tehnici de manipulare la durerile acut instalate cu blocaje segmentare, mobilizare manuală cu descărcare în cazul simptomatologiei de lungă durată cu creşterea treptată a încărcării, exersare şi antrenarea poziţiei bazinului cu evitarea încărcării lordozei
- **invaziv**:
  - *blocarea articularelor:* testare cu soluţie de NaCl hipertonă, injectare terapeutică a 3-5 ml anestezic local; steroizii nu au efect semnificativ de lungă durată [106]
  - *termocoagulare percutană* a ramului dorsal al nervului spinal (rezultate pe termen lung 50-80% [781])

2.26.0.6. *Sindromul articulaţiei sacroiliace*

Definiţie: sindrom dureros pseudoradicular, pornind de la articulaţia sacroiliacă (blocaj, artroză)

Factori predispozanţi: modificări artrozice sacroiliace şi ale altor structuri ale coloanei lombosacrate cu solicitarea secundară vicioasă a articulaţiilor sacroiliace; solicitări unilaterale, absenţa antrenamentului musculaturii abdominale şi din regiunea lombo-sacrată

Tablou clinic: dureri în teritoriul sacrat, fesier, faţa postero-laterală a coapsei şi gambei; provocarea durerii prin ridicare de greutăţi la revenirea la verticală din poziţia aplecat, ortostatism prelungit; accentuarea durerii pe parcursul zilei

Examinare

- **manevră Mennell**: pacientul în decubit lateral, își cuprinde genunchiul de partea sănătoasă aflată dedesubt; cu șoldul în flexie → provocarea durerii prin dorsiflexia membrului inferior de partea afectată; durere la presiune pe sacroiliaca afectată
- **fenomene premergătoare**: examinatorul aflat în spatele pacientului în ortostatism, cu ambele mâini pe creasta iliacă și policele pe spina iliaco-posterioară bilateral → la flexia trunchiului cu genunchii în extensie constată ridicarea homolaterală a degetului mare de partea afectată
- **testul arcului**: pacient în decubit ventral, presiunea cu policele pe spina iliacă postero-superioară către ventral → provoacă durere în sacroiliaca afectată; contraproba: presiunea pe sacrumul învecinat ameliorează durerea

Diagnostic pozitiv: infiltrație de probă cu anestezic local
Diagnostic diferențial: sacroileită de etiologie infecțioasă/inflamatorie, sindrom de articulație supraadăugat, sindrom ligamentar suprajacent, boala Bechterew la debut
Terapie: în stadiul acut antiinflamatoare, aplicații de căldură/gheață local, infiltrații locale; chinetoterapie de tonifiere a musculaturii de lungă durată, reeducarea poziției spatelui
Evoluție: cronic-recidivantă în funcție de efort, training al musculaturii paravertebrale consecvent

2.26.0.7. *Spondilolistezis*

Patologie: prelungirea sau întreruperea porțiunii interaarticulare a coloanei lombare (în 80% din cazuri L5)
Tablou clinic: cel mai adesea asimptomatic; atunci când este manifest clinic, dureri lombare, mai ales după poziție șezândă prelungită sau purtarea de greutăți, sacralgii bilaterale în stadiul cronic
Examinare: eventual decalaje ale apofizelor spinoase, uneori apofiză spinoasă mai proeminentă, sensibilă la presiune la nivelul coloanei glisate
Diagnostic complementar: radiografii de coloană lombară în incidențe funcționale, CT (fereastră osoasă)
Terapie: corset, eventual spondilodeză

2.26.0.8. *Sindromul mușchiului piramidal*

Generalități

- sindrom de canal îngust al N. sciatic și/sau N. fesier inferior la locul de trecere dintre M. piramidal (mic sciatic) și porțiunea infrapiramidală a incizurii sciatice, descrieri de cazuri singulare, etiologie neomogenă; F:B = 6:1
- posibilă predispoziție datorată unor variante anatomice cu trecerea fibrelor nervoase printre fibrele musculare respectiv prin porțiunea musculo-tendinoasă la o situare anterioară a mușchiului, rapoarte fasciale anormale, mușchi cu dublă inserție

Factori predispozanți: traumatisme acute/cronice recidivante ale șezutului, supraîncărcare statică (de ex. inegalitate de membre inferioare), mobilizare prelungită la pat
Fiziopatologie: (ipotetică): iritare epineurală/compresiune a nervului prin mușchiul cu edem/contractură locală sau alte structuri tisulare
Tablou clinic: dureri în regiunea fesieră la întoarcerea din poziția de decubit lateral în decubit dorsal, iradiere în coapsă, în regiunea sacrată, șold
Examinare [46]

- **inspecție**: atitudine vicioasă spontană în rotație externă a coapsei în decubit dorsal, atrofie a mușchiului mare fesier (rar)
- **durere la palpare** a fesei între sacrum și marele trochanter, a mușchiului piramidal la tușeu rectal, căutarea unui *trigger*
- manevră Freiberg: rotație internă forțată a coapsei în extensie cu pacientul în decubit dorsal (→ întinderea mușchiului)
- **manevră Pace**: abducție activă forțată-coapsei și rotație externă la pacientul în poziție șezând (→ contractură activă a mușchiului)
- **manevră după Beatty**: pacient în decubit lateral, cu partea dureroasă în sus, șoldul în flexie, genunchiul de partea dureroasă în repaus pe patul de examinat; provocarea durerii prin ridicarea activă a genunchiului câțiva centimetri (→ tensionarea mușchiului)

Diagnostic complementar

- **EMG al marelui fesier**: semne de denervare (prin deficitul N. mic sciatic)
- **IRM**: excluderea proceselor inflamatorii și osteolitice în micul bazin, evidențierea mușchiului piramidal, comparativ cu cel controlateral, la nevoie confirmarea unei atrofii a mușchiului fesier

Diagnostic pozitiv: diagnostic de excludere după imagistica coloanei lombare şi a micului bazin
Diagnostic diferenţial: procese inflamatorii, osteolitice în micul bazin, dureri vertebrogene radiculare/pseudoradiculare, sindrom sacroiliac, coccigodinie, coxartroză
Tratament [37]

- **corecţia factorilor biomecanici declanşatori**: corecţia inegalităţii de membre inferioare, condiţii ergonomice pentru poziţia şezând, corecţia poziţiilor vicioase favorizante, a supraîncărcării, a mişcărilor
- **fizioterapie**: *strech-ing* ţintit muscular şi elaborarea unui program cotidian casnic; ultrasunet, terapie cu temperaturi scăzute local (*Spray-Strech-Technik*: spray rece pe punctul trigger, apoi întindere musculară ţintită)
- **medicamentos**: antiinflamatoare, anestezice locale, infiltraţii cu antiinflamatorii steroidiene în punctul trigger muscular
- **explorare chirurgicală**: neuroliză cu disecţia după caz a îngustărilor tendinoase, musculare secundare învecinate

2.26.0.9. *Periartrita scapulohumerală(PSH)*
Definiţie: tulburare funcţională algică a articulaţiei subacromiale
Etiologie: aderenţe ale coifului rotatorilor şi tendonului porţiunii lungi a bicepsului brahial
Clasificare şi patologie

- **PSH simplă (funcţională)**: peritendinită, bursită subacromială, tendinopatie de inserţie
- **PSH deformantă (structurală)**: PSH calcificantă/adezivă
- **PSH destructivă**: ruptură de coif al rotatorilor, ruptura tendonului porţiunii lungi a bicepsului

Tablou clinic: durere localizată, în umăr dependentă de mobilizarea umărului, limitare dureroasă a mobilităţii umărului (*painful arc*) la abducţia braţului între 60 şi 120^0, accentuarea durerii la rotaţie internă concomitentă, durere difuză în braţ, fără parestezii, durere nocturnă numai la decubit lateral de partea afectată, redoare de umăr ("umăr îngheţat") în stadiile avansate
Examinare

- **cercetarea abducţiei şi rotaţiei interne** cu omoplatul fixat pasiv
- **durere la presiune** în articulaţia subacromială, la inserţia tendonului porţiunii lungi a bicepsului
- **ruptura tendonului porţiunii lungi a bicepsului**: corp muscular retractat, vizibil

Diagnostic complementar

- **radiologic**: calcificări difuze în bursa subacromială, la inserţia tendonului supraspinosului; depozite calcare deasupra marii tuberozităţi, uneori pătrunse în bursa subacromială
- **artrografie**: în cazul rupturii de coif a rotatorilor, comunicare a bursei subacromiale cu cavitatea articulară gleno-humerală

Diagnostic diferenţial

- **artrite inflamatorii**
- **sindromul cervico-brahial**: durere difuză cervico-humerală, durere radiculară la nivelul braţului cu deficite neurologice, provocată de mobilizarea coloanei cervicale, durere nocturnă independentă de poziţia în timpul somnului
- **amiotrofia nevralgică a umărului**: debut acut, pareze
- **sindrom parkinsonian**: durere de umăr, adesea semn precoce, ca urmare a mişcărilor de mică amplitudine ale braţului şi a hipertoniei musculare

Tratament

- **conservator**: repaus de scurtă durată în stadiul acut, antiinflamatoare locale şi sistemice, folosirea locală a crioterapiei, mobilizări pasive, până la limita durerii
- **operator**: decompresiune subacromială (de ex. rezecţia ligamentului coracoacromial); sutura tendonului porţiunii lungi a bicepsului la pacienţii tineri; sutura rupturilor de coif al rotatorilor

2.26.0.10. *Leziuni de decelerare/centrifugare ale coloanei cervicale*
Epidemiologie: incidenţă (estimativ) 1:1000/an în ţările industrializate
Fiziopatologie: mişcări concomitente sau succesive de translaţie, hiperflexie, hiperextensie, respectiv de rotaţie forţată ale coloanei cervicale sau ale capului → izbirea şi torsiunea regiunii cervicale → tulburări funcţionale/microleziuni ale ţesuturilor osoase, artro-ligamentare, de legătură ale muşchilor, vaselor, nervilor şi organelor de simţ
Clasificarea gradului de distorsiune după Erdmann

Simptome/Constatări	Grad I	Grad II	Grad III
Interval liber (fără durere)	+	±	-
Simptome primare neurologice (de ex. parestezii ale mâinilor)	-	+	+
Semne radiologice pozitive: primare secundare	-	-/+	+

Tablou clinic

- **latența** de maxim 36 de ore până la apariția simptomelor, cca 30% inițial fără suferințe, maxim de suferință adesea după câteva zile
- **simptome cervico-cefalalgice (80-100%);** dureri posterioare cu extensie latero-cervicală și pe fața anterioară a gâtului, iradiere occipitală, interscapulară, în umăr, spre torace; cefalee predominant occipito-temporală
- **simptome vegetative (70%)**: hiperhidroză, senzație de rece, greață, hipotensiune ortostatică
- **simptome cognitive/psihice (60%)**: tulburări de concentrare, atenție, capacitate de observație, oboseală precoce, iritabilitate, anxietate, insomnii, fobii
- **simptome brahiale**: dureri (25%), parestezii, "senzație de adormire", scădere subiectivă a forței musculare, senzație de greutate, tumefierea mâinilor (20%)
- **simptome senzoriale**: tulburări de vedere (20%); scotoame, vederea încețoșată, tulbure, tulburări de auz (20%: "senzație de vată în urechi", hipoacuzie, tinnitus)
- **altele**: tulburări de deglutiție, senzație de noduri în gât (10%)
- **simptomatologie cronică**: amestec individual de simptome inițiale, manifestări alternante

Examinare

- **anamneză**: mecanismul de producere al accidentului, impact prevăzut/neprevăzut, direcția ricoșeului, poziția capului în momentul impactului, simptomatologie subiectivă cu momentul apariției, cronologic în dinamică
- **inspecție**: atitudine vicioasă, asimetria umerilor, marca traumatismului (→ leziune de contact), relief muscular
- **diagnostic manual [602]**: palpare segmentară a arcurilor vertebrale, apofizelor spinoase; examinare funcțională a segmentelor mobile (hipo-/hipermobilitate, instabilitate disco-ligametară); examinare musculară în ceea ce privește durerea la presiune, contractura, retracția

Diagnostic complementar

- **radiografii native**: coloană cervicală în 2 incidențe de la occiput până la T1 cu contrast bun, de la caz la caz incidență transorală; incidențe funcționale în cazul unor tulburări segmentare; incidențe oblice în cervicobrahialgii, respectiv ale semnelor radiculare
- **CT cu incidențe funcționale**: evidențierea instabilităților rotatorii ale articulației craniale, eventual IRM
- **în cazul deficitelor neurologice** după caz EEG, potențiale auditive evocate, echo-Doppler (disecție de arteră vertebrală în special); IRM
- **în tulburări cronice** PET/SPECT a fost confirmată prezența de zone parieto-temporale hipometabolice și hiperperfuzate [592]

Diagnostic diferențial

- **simptomatologie radiculară/medulară**: hernie de disc cervicală; hematom spinal epidural
- **simptomatologie brahială**: sindromul de defileu toracic, distrofie reflexă simpatică
- **tulburări de deglutiție, sindrom de "nod în gât" cervical;** hematom retrofaringean, hemoragii tiroidiene
- **vertij**: vertij postural benign posttraumatic paroxistic
- **cu deficite neurologice apărute după o perioadă de latență**: anevrisme disecante ale arterelor cerebrale → tromboembolii, hemoragii intracerebrale
- **prelucrare psihică defectuoasă** a traumei (mai ales în cazul unui impact neprevăzut)

Terapie [381]

- **fără leziune structurală**
  - ➢ *treapta 1 (stadiul acut algic: < 4 săptămâni):*
    - tratament fizical: imobilizare (Camp-Kragen; pe cât posibil de scurtă durată)
    - tratament medicamentos: analgezice (< 4 săptămâni), antiinflamatoare, miorelaxante
  - ➢ *treapta a 2-a (stadiul de reabilitare precoce: < 3-6 luni):*
    - fizioterapie: relaxarea musculaturii cefei, exerciții de contracție izometrică, mobilizări pasive și active, relaxare progresivă după metoda Jacobson
    - măsuri asociate: stabilizare vegetativă (dușuri alternante, sport, program zilnic ordonat, somn suficient, evitarea alimentelor excitante)
  - ➢ *treapta a 3-a (stadiul tardiv cronic: > 6 luni):*
    - fizioterapie: ca și treapta a 2-a + exerciții de fortifiere, reeducarea poziției; tratament medical manual (ATENȚIE: în cazul disecției arterei vertebrale numai cu indicație strictă)
    - terapie medicamentoasă: amitriptilină (Saroten) până la 25-0-75 mg/zi, amitriptilin-Oxid (Equilibrin®) până la 0-90 mg/zi

- terapie invazivă [471]: denervare interarticulară percutană prin termocoagulare (indicaţie strictă după testare dublu-orb, controlată cu placebo)
- terapie psihologică: terapie comportamentală, antrenare pentru evitarea stresului, antrenarea capacităţii de concentrare, cognitive şi mnestice)
- socioterapie: reabilitare profesională (între altele încercarea de diferite activităţi, reintegrare profesională progresivă)

- **cu leziune structurală**: măsuri terapeutice corespunzătoare leziunii (de ex. stabilizarea chirurgicală a fracturilor, rupturilor ligamentare; decompresiune în caz de agresiune medulară; anticoagulante în cazul anevrismelor disecante)

Prognostic

- **evoluţie**: dispariţia suferinţei clinice în 50-70% în decurs de 3 luni, 60-85% în decurs de 6 luni; suferinţe cronice (> 6 luni) la 15-40%; 10% cu suferinţe constant intense [32]; capacitate de muncă 75-90% după 6 luni (parţial cu simptomatologie remanentă)
- **predicţii pentru evoluţie nefavorabilă**:
  - *sigure*: cefalee, dureri cervicale iniţiale intense, cap rotat sau înclinat în momentul impactului, accident neprevăzut, vehicul în staţionare, evenimente stresante în viaţa cotidiană, independent de accident [372], simptome neurologice iritative sau deficite neurologice, leziuni osoase ale coloanei cervicale, modificări degenerative preexistente, depresie, vârstă înaintată, cefalee, dureri cervicale preexistente, traumatisme craniocerebrale în antecedente [380]
  - *incerte*: interese străine/social-medicale (solicitări de pensie, de despăgubiri, asigurări, întrebări privind incapacitatea de muncă)
  - *fără influenţă*: pierderea iniţială a conştienţei de scurtă durată, redoare de ceafă, edeme paravertebrale cervicale

2.26.0.11. *Sindromul miofascial*

Generalităţi: sindrom dureros ce porneşte de la puncte trigger circumscrise, ale unuia sau mai multor muşchi cu traseu de iradiere reproductibil; nu are un tablou clinic de sine stătător, adesea diagnosticul asociindu-se cu afecţiuni cronice ale aparatului locomotor; are importanţă practică mare

Factori predispozanţi/declanşatori: traumatisme, suprasolicitare vicioasă, imobilizare, atitudine/poziţie vicioasă (prin inegalitate de membre inferioare, asimetrie de bazin, scolioză), stereotipii motorii vicioase, afecţiuni inflamatorii/degenerative ale aparatului locomotor, tulburări metabolice/endocrine (hipotiroidie, menopauză), suprasolicitări psihice (deficit de somn, stres emoţional)

Fiziopatologie: suprasolicitări locale ale muşchilor, cu lezarea reticulului sarcoplasmatic → deficit al pompei ionilor de Ca^{++}/eliberarea ionilor de Ca^{++} → contractura sarcomerului fără excitare nervoasă, cu uşoară scurtare → influenţarea circulaţiei locale → scăderea presiunii plasmatice a O_2 şi ATP → hipoxie, eliberarea de substanţe vasoneuroactive cu sensibilizarea nociceptorilor → prag scăzut al durerii/durere spontană/durere transmisă prin mecanisme de convergenţă la neuronii din coarnele posterioare

Criterii de diagnostic [752]

- **criterii principale**:
  - dureri regionale
  - dureri transmise într-o regiune în care este de aşteptat o durere transmisă dintr-un punct trigger declanşator
  - contractură palpabilă într-un muşchi accesibil
  - sensibilitate bine circumscrisă într-un punct al acestei contracturi musculare (punct trigger)
  - contracţie musculară evident limitată
- **criterii secundare**:
  - reproductibilitatea durerii descrise de pacient prin presiune într-un anumit punct al muşchiului
  - declanşarea unui spasm muscular prin stimularea punctului trigger
  - scăderea durerii prin întinderea muşchiului sau prin injectare de anestezic local în punctul trigger

Tablou clinic

- **anamneză**: debut acut al durerilor după suprasolicitarea musculară; debut treptat după solicitare unilaterală repetată; durere de repaus într-un stadiu avansat
- **localizări tipice**: regiunea temporomandibulară (>Sindrom Costen), musculatura suboccipitală, muşchiul supraspinos (sindrom de supraspinos), muşchiul romboid, muşchiul piramidal (sindrom piramidal → p. 337), muşchiul pătratul lombelor
- **iradierea durerii**: corelaţie caracteristică a durerii musculare localizate cu modelul de iradiere (zonă de referinţă)
- **proprietăţile punctului trigger**: sensibilitate circumscrisă la presiune; acolo se declanşează la pacient: durerea acută *jump sign* ("sare de durere") spasm muscular testabil (*twitch response*) la stimularea mecanică a punctului triger

- **disfuncţie musculară**: dispariţia durerii prin întinderea pasivă a muşchiului prin diminuarea amplitudinii mişcării asemănătoare cu cea din contracţia împotriva rezistenţei
- **tulburări vegetative** de vasomotricitate şi sudoraţie în zona punctului triger şi în zona de referinţă în cazul evoluţiei cronice

Examinare

- identificarea pozitivă a unuia sau a mai multor puncte trigger după criteriile enumerate mai sus
- evaluarea posibilelor cauze declanşatoare prin examinarea ţinutei, mobilităţii, jocului articular, reliefului muscular
- tratament de probă al punctului declanşator (vezi mai jos)

Diagnostic complementar: excluderea modificărilor neoplazice, inflamatorii, ischemice, degenerative decelabile ale structurilor nervoase

Diagnostic diferenţial

- **sindroame dureroase radiculare** (p. 254): cu distribuţie segmentară, deficite neurologice supraadăugate
- **sindroame dureroase pseudoradiculare**
  - *puncte declanşatoare articulare*: numai rareori durere de repaus, redoare articulară faţă de suplețe articulară, punct final al mişcării rigid
  - *puncte trigger ligamentare*: durere declanşată printr-o poziţie menţinută mai mult timp respectiv în repaus, ameliorare printr-o mişcare uşoară
- **zonele lui Head**: atrag atenţia asupra unei afecţiuni a organelor interne
- **fibromialgia** (p.330): puncte dureroase la presiune (*tender points*) situate la joncţiunea muşchi – tendon, respectiv la inserţia tendinoasă cu localizare tipică diferită, adeseori bilateral, cel mai adesea generalizat, fără posibilitatea de declanşare a unei dureri transmise
- **tendonopatii de inserţie** de ex. entezita de epicondilieni ("cotul jucătorului de tenis"): tipic unilaterală mai adesea la extremitatea superioară decât la cea inferioară, anamnestic prin suprasolicitare sau solicitare mecanică vicioasă, punct dureros la presiune bine circumscris la inserţia sau originea tendonului

Tratament

- **general**: deactivarea punctelor trigger cu corectarea concomitentă a cauzelor declanşatoare printr-un program de kinetoterapie executate de pacient treptat, de unul singur (timp: 6-12 luni)
- tratament de probă cu identificarea punctelor trigger
  - *neinvaziv:*
    - aplicaţii reci (gheaţă/spray) pe punctul declanşator, ulterior terapie de întindere ţintită
    - compresiune ischemică prin presiune continuă, directă, de intensitate progresiv crescândă pe punctul triger 1-2 minute până la dispariţia durerii
  - *invaziv:*
    - infiltraţia punctului trigger cu 1-2 ml de anestezic local (lidocaină 0,5-1%, bupivacaină 0,125%), urmată de întindere musculară
- **program de exerciţii fizioterapeutice**
  - *tehnici de facilitare şi inhibiţie*: facilitare neuromusculară proprioreceptivă, relaxare postizometrică, tehnici de energie musculară
  - şcoală de învăţare a poziţiei mişcării
  - kinetoterapie de tonifiere musculară şi condiţionare
  - exersarea tehnicilor de întindere a musculară (*stretching matinal*)
- **proceduri balneo-fizicale**: la începutul tratamentului, respectiv în cazul recidivelor în timpul tratamentului (se va combate tendinţa la pasivitate!)
- **medicamente**: antiinflamatorii (diclofenac 50-150 mg/zi, ibuprofen 400-1200 mg/zi/ numai tranzitoriu, la dureri intense)
- **tehnici psihologice de relaxare**: relaxare musculară după Jacobson

2.27. Medicină intensivă neurologică

A. Hufschmidt, G. Steinfurth şi C.H. Lücking (versiune medicală de C.D. Popescu şi Oltiţa Jerca)

2.27.1. Generalităţi: comă şi moarte cerebrală

2.27.1.1. *Coma*

Etiologie

- **în ordinea frecvenţei în cazul etiologiilor primare neclare** [39]: sedative±intoxicaţie cu alcool (30%), evenimente cerebro-vasculare (34%), cauze metabolice (36%)
- **după prezenţa semnelor neurologice** [39]
  - *fără semne focale/lateralizare*
    - fără meningism: anoxie, tulburări metabolice, intoxicaţii, stare septică, hiper-/hipotermie, stare postictală, hidrocefalie

- cu meningism: hemoragie subarahnoidiană, meningită, encefalită, hemoragie de fosă posterioară
- *cu semne focale sau lateralizare*: tumori, hemoragie, ischemie, abces

Tablou clinic: →tulburări de conştienţă (p. 3)

Examinare: generală

- **stare generală**: deshidratare, semne de abuz etanolic/droguri, vărsături în antecedente; caşexie, degradare, semne de traumatisme; traumatizarea prin muşcare a limbii
- **circulaţie (puls, presiune sangvină)**
  - *hipotensiune arterială*: în şoc, infarct miocardic, sepsis, intoxicaţii
  - *hipertensiune arterială*: în HIC, leziuni focale
- **temperatură**
  - *ridicată*: în meningită/encefalită, sepsis, insolaţie
  - *scăzută*: în hipotermie, intoxicaţie cu alcool/barbiturice, şoc, hipotireoză
- **piele**: anemie (paloare), cianoză, icter, colorit rozaceu în cazul intoxicaţiei cu CO, hematoame în regiunea craniană, exantem (→meningoencefalită, sepsis cu meningococi, tulburări de coagulare), hiperpigmentare (boală Addison), exantem bulos (intoxicaţie cu barbiturice), manifestări epidermice asociate cu SIDA (sarcom Kaposi, herpes anogenital, candidoză orală)
- **halenă**: vărsături, diabet (miros de mere proaspete), uremie (miros de urină), insuficienţă hepatică (miros de amoniac); element important în caz de intoxicaţii! (alcool, diluanţi, detergenţi, insecticide)
- **sistem cardiovascular**: zgomote cardiace (afecţiuni ale valvelor, endocardită), zgomote de sufluri carotidiene, hemoragii subungveale (endocardită, vasculite)
- **abdomen**: semne de traumatism, hepato-/splenomegalie (şunt portocav), ascită (ciroză hepatică), formaţiune pulsatilă (anevrism aortic)

Examinare : neurologică

- **profunzimea comei**:
  - *definiţii:*
    - obnubilat: reacţii lente, tulburări de concentrare
    - somnolent: somnolent sau somnoros dar uşor trezibil
    - soporos: greu trezibil, reacţie întârziatăla excitanţi dureroşi
    - comatos: netrezibil; lipsa reacţiilor de răspuns la excitaţii dureroase (agitaţie, mişcări de decubit) = comă uşoară; *sinergisme al fosei poplitee*, mişcări de flexie şi extensie a membrelor, sinergisme în extensie fără răspuns la excitaţii dureroase = comă gravă
  - *gradarea după* Glasgow Coma Scale (→ p. 428), evaluare: >7 = uşoară, 7-6 = comă medie, < 6 comă profundă
- **meningism** (limitări [DD] cervicogene ale mişcărilor): aproape toate mişcările afectate, deci şi rotirea); poate dispărea în comă profundă, poate lipsi la copii şi pacienţi mai vârstnici
- **respiraţie**:
  - *tulburări respiratorii în cazul leziunilor cerebrale:*

Tip de respiraţie	Localizarea leziunii
Respiraţie Cheyne-Stokes (creşterea şi descreşterea periodică a profunzimii respiraţiei, eventual cu faze apneice	Emisferic bilateral, subcortical diencefal
Hiperventilaţie neurogenă centrală (rapidă, superficială; "ventilaţie mecanică)"	Creierul mijlociu mezencefal, trunchiul cerebral rostral
Respiraţie apneutică (pauză în plină inspiraţie)	Trunchi cerebral mijlociu şi caudal
Respiraţie Cluster (pauze neregulate), respiraţie Schnapp	Trunchi cerebral caudal
Respiraţie ataxică(inspiraţii neregulate de profunzimi alternante)	Formaţia reticulară din bulbul rahidian dorso-median

  - *tulburări respiratorii influenţate metabolic şi farmacologic:*
    - hipoventilaţie:
      - primară(central) în intoxicaţii cu sedative, anoxie, hipoglicemie
      - secundară (compensaţia unei acidoze metabolice) în vomă, tratament cu diuretice, boală Cushing, sindrom Conn

- hiperventilaţie:
  - primar (central) în intoxicaţii cu salicilat, comă hepatică, sepsis cu agenţi patogeni gram negativi
  - secundar (compensarea unei acidoze metabolice) în coma diabetică, uremie, acidoză lactică, intoxicaţii cu acizi sau alţi metaboliţi acizi, metanol, etilenglicol, paraldehidă, acid salicilic

- **examenul fundului de ochi**: stază papilară, retinopatie hipertensivă; *ATENŢIE: nu se recomandă dilatarea medicamentoasă a pupilelor, deoarece se blochează o importantă posibilitate de supraveghere clinică! (vezi mai jos)*
- **motilitatea ochilor**:
  - poziţia globilor oculari (strabism convergent, divergent), mişcări spontane ale ochilor (deplasare "fluidă" a globilor oculari la adormire sau uşoară tulburare a conştienţei)
  - tulburări ale mişcărilor globilor oculari în cazul leziunilor cerebrale → p. 23

Semne	Localizarea leziunii
Nistagmus retractor, nistagmus de convergenţă	Mezencefal (tegmentum), apeduct
Deviaţia privirii spre leziune (prin pareza privirii spre partea opusă leziunii →p. 20)	Leziune emisferică (deficitul fibrelor supranucleare, înainte de încrucişare)
Deviaţia privirii spre partea opusă leziunii	Leziune emisferică (iritativă în epilepsie sau hemoragie recentă, cu durată de minute până la ore) Trunchi cerebral (fibre supranucleare, după încrucişare sau formaţie reticulată paramedian pontină)
Deviaţia privirii în jos ("fenomen al soarelui care apune")	Leziune diencefalică bilaterală, mezencefal rostral (→ compară cu sindrom Parinaud, p. 20)
Skew deviation (Hertwig-Magendie, →p.22)	Punte, diencefal
Coborârea globilor oculari (lăsarea intermitentă rapidă conjugată a privirii cu revenire lentă)	Joncţiunea ponto-bulbară, cerebel
Seesaw-Nistagmus	Diencefal
Nistagmus superior (→p. 23)	Bulbul rahidian, componenta vestibulo-cerebeloasă
Nistagmus inferior (→p. 23)	Bulbul rahidian sau tegmentul pontomesencefalic

- **reflex oculocefalic (ROC)** (fenomen de cap de păpuşă): la rotirea pasivă sau înclinaţia/reclinaţia capului, mişcări de compensare ale globilor oculari, ca şi cum s-ar fixa pe un punct imaginar din spaţiu
  - declanşabil la pacienţi comatoşi cu trunchi cerebral intact
  - nedeclanşabil la pacienţi conştienţi (la lumină), în leziuni extinse ale trunchiului cerebral, la cazurile aflate sub influenţa medicamentelor (sedative, miorelaxante) şi în cazul deficitului labirintic din antecedente
- **reflex vestibulo-ocular (RVO)** (reacţie la excitant caloric), la apă rece:
  - *nistagmus pe partea opusă* la pacienţi în stare de vigilenţă
  - *deviaţie numai tonic conjugată spre urechea* excitată prin deficitul componentelor rapide ale nistagmusului la pacienţi comatoşi
  - *reacţie disconjugată* cu abducţia ochiului pe partea excitată în cazul unei leziuni suplimentare a fasciculului longitudinal medial
  - *deficit complet al iritabilităţii calorice* în leziuni ale formaţiei reticulate paramedian pontină (FRPP) (influenţe [DD] farmacologice)
- **pupile**: mărime, simetrie, reacţie
  - *tulburări ale pupilelor în leziuni structurale:*

Tulburări ale pupilelor	Localizarea leziunii
Sindrom Horner ipsilateral (+hemi-anhidroză)	Hipotalamus (de ex. fenomen de angajare şi herniere)
Dilataţie fixă	Diencefal (angajare şi herniere)
Dilataţie medie: lipsa reacţiei la lumină în cazul unei reacţii menţinute de convergenţă şi reflex spino-ciliar pozitiv (vezi mai jos)	Encefal mijlociu (tegmentum) →întreruperea fibrelor simpatice descendente

Tulburări ale pupilelor	Localizarea leziunii
Mioză, menţinerea reacţiei la lumină	Punte (tegmentum) →întreruperea fibrelor simpatice descendente
Sindrom Horner ipsilateral	Bulbul rahidian
Sindrom Horner cu anhidroza laterală a feţei	Peretele arterei carotide→leziune a plexului simpatic
Midriază ipsilaterală	Periferic (N.III) → Leziune a fibrelor parasimpatice

- *tulburări ale pupilelor în cazul influenţelor metabolice şi farmacologice:*
  - largi, rigide: anoxie, administrare de anticolinergice
  - cu deschidere medie, rigide: intoxicaţie cu glutetimid
  - pupile înguste: intoxicaţie cu morfină, encefalopatii metabolice, inhibitori de colinesterază (de ex. insecticide)
  - înguste, cu reacţie prezentă la lumină: comă hepatică, comă uremică, alte cauze metabolice

- **reflex cilio-spinal**: pensarea dureroasă a tegumentelor pe umeri şi ceafă → mărirea ipsilateralàa pupilelor, pozitiv în cazurile eferenţei simpatice intacte
- **reflex cornean (RC)**: RC absent în coma uşoară → intoxicaţii sau cauze locale
- **reflexul palpebral (vizual şi acustic)** reflex menţinut al pleoapelor ca indicaţie a unei uşoare tulburări de conştienţă
- **reflex de apărare:** reacţie reflexă la ameninţare (mişcare rapidă a mâinii examinatorului în direcţia ochilor deschişi → închiderea pleoapei): reflexul menţinut pledează pentru o comă uşoară
- **reflex de deglutiţie, reflex de tuse**: perturbate în caz de leziune bulbară
- **motricitate**:
  - *poziţia în decubit dorsal*: dirijarea spontană spre o "poziţie de somn", sughiţul şi căscatul pledează pentru o tulburare superficială a conştienţei: membrele paralizate sunt poziţionate în rotaţie externă
  - *motricitate spontană*: mişcări de rotaţie şi palpare; se observă deosebiri dreapta-stânga – diferenţierea manifestărilor motorii: poziţie în flexie, poziţie în extensie, crize în extensie pledează pentru o lezare a trunchiului crebral
  - *alte manifestări motorii*: manifestări focale epileptice, mioclonii (→ cauze metabolice, anoxie)
- **reflexe**: posibilitate de declanşare (reflexe absente în şoc spinal, în cazul neuropatiei stărilor critice, frecvent în sindromul bulbar, respectiv în moarte cerebrală), diferenţieri dreapta-stânga, reflexe patologice

Diagnostic suplimentar în caz de comă, de etiologie necunoscută

- **laborator**: gazometrie în sânge, glucoză, hemogramă, valori ale coagulării, electroliţi, creatinină, CK, transaminaze, reacţii specifice pentru droguri
- **imagistică** (CT sau IRM): edem cerebral, leziuni focale, indicaţii pentru tulburări de curgere sau rebsorbţie a LCR
- **sonografie Doppler**: tromboză bazilară, obstrucţii ale altor artere mari
- **examinare LCR (p. 389),** dacă nu există o indicaţie asupra unei hipertensiuni intracraniene respectiv cisternele bazale sunt libere la examinarea CT
- **EKG**: indicaţii asupra unui infarct constituit (→ comă anoxică)
- **EEG**: leziuni focale, potenţiale caracteristice epilepsiei, estimarea profunzimii comei

Monitorizare electrofiziologică

- **EEG**:
  - *indicaţii/întrebări*
    - estimarea profunzimii comei, respectiv a prognosticului (vezi mai jos)
    - status epilepticus pentru controlul evoluţiei, înainte de toate în cazul sedării şi relaxării pentru identificarea unui status de atac bioelectric (model de atac în EEG fără manifestaţie clinică vizibilă)
    - delimitare a comei organice faţă de coma psihogenă, respectiv sindromul *locked-in* (p.4); la ultimele două, ritm-α normal cu posibilitate de blocare normală la excitare senzorială
  - *corelaţie EEG/profunzimea comei:*

Clinic	EEG
Somnolenţă, reacţie prezentă la stimuli externi, reflexe ale trunchiului cerebral, fără tulburări vegetative	Spontan şi la stimulare se constată fluctuaţia diferitelor stadii de agravare, de modificări generale în funcţie de variabilitatea stării de conştienţă
Soporos, până la comatos, reacţie de trezire, la stimuli puternici, reflexe intacte al trunchiului cerebral, funcţiile vegetative parţial perturbate	Paralel la modificarea parametrilor vegetativi, manifestare schimbătoare a activităţii-delta, la stimuli senzoriali activare-delta paradoxală
Comă, fără reacţie de trezire, deficitul reflexelor trunchiului cerebral şi funcţiilor vegetative, automatisme în extensie sau reacţii absente la stimuli	AV cel mai grav (unde foarte lente şi depresia amplitudinii), fără modificări spontane dependente de stimuli sau salve de descărcare
Moarte clinică	Linie izoelectrică

- *comă Alfa:*
  - definiţie: comă cu ritm-α pe EEG cu extindere difuză sau cu maximum de amplitudine frontală fără desincronizare sau creşterea frecvenţei la stimulare
  - cauze: leziuni ale trunchiului cerebral (vezi mai jos) encefalopatie hipoxică, intoxicaţii cu medicamente
  - leziuni: implicarea joncţiunii ponto-mezencefalice sau ulterior şi a altor structuri caudale
  - diagnostic diferenţial: sindrom *locked-in*; implicare occipitală, blocarea stimulilor
  - evaluări prognostice:
    - în lezarea hipoxică cerebrală: nefavorabil, dacă α-EEG apare abia a 2-a zi după hipoxie sau persistă > 24 de ore; favorabil dacă ritmul α-EEG apare la scurt timp după hipoxie şi cedează în decurs de 24 de ore sau dacă reflexele de trunchi cerebral sunt menţinute
    - în cazul leziunilor trunchiului cerebral: prognostic nefavorabil
    - la intoxicaţii: prognostic favorabil
- *comă în spirală:*
  - definiţie: în comă se constata un model-EEG al stadiilor de somn C-D (fusuri de somn, aspect crenelat), la stimulare se obţine activarea bilaterală a undelor delta sincrone
  - cauze: leziuni focale (vezi mai jos), intoxicaţii, leziuni hipoxice cerebrale, traumatisme craniocerebrale
  - leziune(i) cauzale: întreruperea căilor ascendente reticulo-talamo-corticale
  - evaluare prognostică: în traumatisme craniocerebrale favorabil, în rest favorabil numai în cazul menţinerii reflexelor trunchiului cerebral
- *salve de descărcare:*
  - definiţie: schimbare între linii cu o evoluţie izoelectrică sau de amplitudine scăzută (<20 μV) a undelor şi declanşarea potenţialelor mai lent tensionate la valori mai mari respectiv epileptiforme
  - corelare clinică: sindrom bulbar
  - cauze: etiologie nespecifică (encefalită, leziune cerebrală hipoxică, intoxicaţii, hipertensiune intracraniană)
  - evaluare prognostică: prognostic nefast, excepţii: în intoxicaţii, în edem cerebral posttraumatic, în primele ore după lezarea cerebrală hipoxică este posibilă revenirea

- **potenţiale evocate acustic (de trunchi cerebral)**: controlul evoluţiei în procese înlocuitoare de spaţii supra- sau infratentoriale; apreciabil numai când unda I este prezentă (dacă nu: indicaţie asupra unei leziuni a urechii medii (de ex. hematom timpanal sau leziuni ale urechii interne)
- **potenţiale evocate senzitive**: excluderea leziunilor suplimentare, periferice sau spinale la pacienţi comatoşi, evaluarea prognosticului unei come (vezi acolo)

Diagnostic diferenţial

- **tulburare psihogenă a conştienţei**:
  - *pentru cauze organice pledează*: deplasare fluidă a globilor oculari, ptoză palpebrală lentă, încetinirea ritmului de bază al EEG
  - *împotriva cauzelor organice pledează*: reflexul menţinut al pleoapei în cazul absenţei reacţiei la stimuli de durere, nistagmus optokinetic prezent, blocare-α menţinută în EEG la deschiderea (pasivă) a ochilor (DD: sindrom *locked-in* !), fixarea propriei imagini în oglinda ţinută în faţă
- **mutismus akinetic (→ p.4)**: pacienţi aparent în stare de vigilenţă (posibil contact vizual), totuşi fără manifestări motorii sau verbale
- **sindrom *locked-in* (→ p.4)**: mişcări păstrate ale pleoapelor şi eventual mişcări verticale ale ochilor, reactivitate α normală pe EEG
- **sindrom apalic (→ p.3)**: ochi deschişi, fără contact vizual, hipertonie generalizată, absenţa motricităţii voluntare, automatisme orale

Prognostic [894]

- **comă în cazul traumelor craniocerebrale:** → p. 236
- **comă anoxică**
- **comă netraumatică, independent de cauză**: indicatorii pentru un prognostic prost (cu probabilitate mare de evoluţie letală sau către un sindrom apalic) sunt:
  - *semne clinice*: după 24 de ore lipsa reflexelor corneene sau a reacţiilor pupilare, după 48 de ore absenţa reacţiei motorii, după 7 zile absenţa mişcărilor de deplasare a globilor oculari
  - *potenţiale evocate [784]*: în PES median iniţial, bilateral lipsa răspunsului electric preluat pe scalpul parietal controlateral

2.27.1.2. *Creşterea presiunii intracraniene (presiune cerebrală), edem cerebral*

Tipuri de edem cerebral

- **vasogenic** = extracelular: trecerea lichidului din capilar în interstiţiu prin perturbarea barierei hemato-encefalice (de ex. în contuzii) ca urmare a perturbării autoreglării, prin tulburări osmotice (hiponatremie, SIADH)
- **citotoxic** = intracelular: lichid intracelular în exces (tulburare energetică → cedarea pompelor membranei dependente energetic → retenţie de Na^+ şi apă) prin hipoxie, intoxicaţii, tulburări metabolice

Fiziopatologie

- **1. Cerc vicios**: hipoxie → edem → creşterea presiunii cerebrale → scăderea presiunii cerebrale de perfuzie şi tulburări ale circulaţiei venoase → amplificarea hipoxiei
- **2. Cerc vicios**: hipoxie şi hipercapnie → glicoliză anaerobă → creşterea lactatului → acidoză → vasodilataţie → creşterea volumului cerebral → creşterea presiunii cerebrale → scăderea presiunii cerebrale de perfuzie → amplificarea hipoxiei

Tablou clinic: cefalee (mai ales dimineaţa), amplificată prin tuse/strănut/manevră Valsalva, vărsături în formă de jet cu sau fără greaţă prealabilă, hipertensiune şi bradicardie (*reflex Cushing*), tulburări de vedere (creşterea petei oarbe prin staza papilară) în cazul hipertensiunii intracraniene cronice, tulburarea conştienţei până la comă, sindrom de angajare

Sindroame de angajare

- **hernierea cingulară**: dislocarea unilaterală a girusului cingular subfalciformă, adesea cu implicarea arterei pericaloase → infarctizare frontomedială → sindrom de lob frontal (→ p. 5)
- **hernierea laterală, transtentorială**: hernierea uncusului parahipocampic prin intermediul marginii tentoriului, compresiunea nervului oculomotor comun (→ midriază), sd. mezencefalic p. 2 şi afectarea pedunculului cerebral contralateral (→ semne piramidale ipsilaterale)
- **hernierea transtentorială centrală**: iniţial tulburări diencefalice (respiraţie Cheyne-Stokes, tulburări de reglare a temperaturii), apoi sindrom mezencefalic (→ p. 2) eventual progresiv asociat cu un sindrom bulbar (→p. 2), eventual diabet insipid; tracţiunea arterei coroidiene anterioare (→ infarctizarea în braţul posterior al capsulei interne), respectiv artera cerebrală posterioară(→infarctizarea occipitală şi a talamusului)
- **hernierea foraminală**: hernierea tonsilelor (amigdalelor) cerebeloase în "foramen magnum" şi compresie asupra bulbului rahidian→ sindrom bulbar (→ p. 2), tulburări de respiraţie, scăderea presiunii sangvine

Supraveghere

- **presiune intracraniană** (*intracranial pressure*, ICP): < 15 mm Hg normal, 15-25 critic, >25 patologic, totuşi interval mare (20-80 mmHg), la care se ajunge clinic şi determină angajarea
- **presiune perfuzională cerebrală** (*cerebral perfusion pressure*, CPP): CPP = MAP-ICP (presiunea arterială medie minus presiunea medie intracraniană), normal > 50 mm Hg
- **parametrii de control metabolici/respiratori (domenii prescrise)**: PVC (4-12 cm H_2O), glucoză (100-150 mg/dl), Na^+ seric (135-145 mmol/l), pa O_2 (> 90 mm Hg), pa CO_2 (< 40 mm Hg), pH (7,4-7,5)
- **curba presiunii cerebrale**:
  - *unde-A*: creştere bruscă, platou timp de câteva minute, cădere bruscă; existent fiziologic, amplificat în caz de epuizare a spaţiilor de rezervă intracraniene
  - *unde-B*: creştere-ICP lentă, sub formă de rampă prin hipercapnie, de ex. în respiraţia periodică
  - *unde-C:* corelate cu presiunea sangvină, la epuizarea completă a spaţiilor de rezervă
- modificări-ICP solicitate terapeutic: mărire continuă a presiunii > 20 mm Hg, unde-platou, creşterea amplitudinilor pulsului

Măsurarea presiunii cerebrale

- **metode neinvazive**:

➢ *examenul fundului de ochi*: dimensiunea papilei de stază; dezavantaje: papilele de stază se dezvoltă în decurs de zile după creşterea presiunii, nu se pretează la monitorizare continuă, nici pentru evaluarea vârfurilor de presiune

➢ *CT*: dimensiunea edemului, capacitatea de demarcare a cisternelor bazale

➢ *Doppler*: index de pulsatilitate = raport (frecvenţă maximă sistolică – frecvenţă finală diastolică)/ frecvenţa medie, normal 0,7-1; bună corelare cu ICP (creştere la creşterea ICP); surse de eroare: stenoze, unghi modificat al undei sonore prin dislocări de structuri, modificări ale raportului de curgere prin variabilitatea parametrilor circulatorii şi vâscozităţii sângelui

• **măsurarea invazivă a presiunii cerebrale**: când nu sunt posibile controale ale evoluţiei clinice la pacienţi cu HIC (de ex. la sedare şi relaxare), la apariţia acestor semne (creşterea cisternelor bazale) în CT iniţial, postoperator după evacuarea hematoamelor intracraniene

➢ *prin cateter ventricular*: când este necesar drenaj ventricular

○ dezavantaje/surse de eroare: posibilă numai măsurarea iniţială a presiunii (măsurarea presiunii în evoluţie numai după instalarea drenajului posibil de menţinut numai 24 de ore); colapsul sistemului ventricular conduce la măsurarea presiunilor joase fals negative

○ complicaţii: infecţie; riscul se amplifică în fiecare zi, se impune control zilnic al LCR

➢ *intraparenchimatos*: risc mai redus de infecţie şi distrucţii parenchimatoase mici în comparaţie cu drenajul ventricular, bună corelaţie a valorilor măsurate

➢ *epidural:* introducerea unui aparat de măsurare a presiunii între craniu şi dură, măsurarea presiunii pe care o exercită parenchimul cerebral prin dură faţă de calotă (corelaţie cu presiunea intraventriculară); risc mai redus de infecţie, risc mai mare pentru complicaţii

Terapie

• **poziţionarea părţii superioare a corpului** (30-40^0), asigurarea drenajului prin venele jugulare (fără flexie anterioară sau torsiune a capului → creşterea presiunii intracraniene!), nu se utilizează în şoc (→ scăderea presiunii de perfuzie cerebrale!)

• **evitarea factorilor care cresc presiunea intracraniană**:

➢ *fizic:* febră (se va trata agresiv!), tuse, aspirare, poziţie orizontală (pentru măsurarea PVC!), schimbarea locului/transport, nelinişte, durere, crize epileptice, spasme în flexie, înclinaţie sau declinaţie a capului faţă de trunchi

➢ *cardiac/respirator*: hipertensiune şi hipotensiune, hipoventilaţie, PVC mărit (domenii prescrise vezi mai sus la "Supraveghere")

➢ *metabolic*: hiperglicemie, hiponatriemie (valorile prescrise vezi la "Supraveghere")

➢ *medicamentos*: unele mijloace narcotice (halothan, isofluran, hetamin, eventual gaz ilariant şi fentanil), vasodilatatoare (antagonişti de Ca^+, nitroglicerină, dihidralazin (Nepresol®))

• **sedare, analgezie**: durerea, neliniştea şi "aversiunea" faţă de aparatul de respiraţie asistată măresc presiunea intracraniană

• **hiperventilaţie (HV)**: scăderea pCO_2 la 30-34 mm Hg

➢ *indicaţie:* traumatisme craniocerebrale, tumori, encefalite, eventual în hemoragii, edeme cerebrale hipoxice/ischemice; nu se foloseşte în scop profilactic!

➢ *efect*: vasocontricţie, descreşterea volumului de sânge cerebral şi al fluxului de sânge cerebral

○ începutul efectului după 30 s, cea mai eficace este introducerea pe termen scurt (20-30 minute) împotriva puseelor acute de HIC (ICP-monitorizare!), HV are efect maxim după 2 ore, după 72-96 ore este puţin eficient; la început nu induce acidoza

➢ *efecte secundare*: scăderea presiunii sangvine, efect de "rebound"

➢ *contraindicaţii*: leziuni focale şi hemoragie subarahnoidiană; aici acţionează vasocontricţia/vasospasmul în anumite condiţii agravează ischemia

• **steroizi,** de ex. dexamethason (Fortecortin®) sau tirilazad (asemănător antioxidativ ca metilprednisolonul, totuşi fără efect glucocorticoid; eficace în HSA)

➢ *indicaţie*: tumori, encefalită (efect neconfirmat)

➢ *acţiune*: descreşterea permeabilităţii vaselor, diminuează cantitativ formarea de LCR şi activitatea enzimelor lisosomale, creşterea activităţii Na^+/K^+-ATPazei, captarea radicalilor liberi

○ latenţa efectului 6-12 ore, efect maxim după 1-2 zile

➢ *dozare:* dexametason 4 x 8 mg/zi

• **osmoterapie**:

➢ *indicaţie*: toate formele de creştere intracraniană a presiunii

➢ *efect*: creşterea fluxului sangvin cerebral, reducerea volumului extracelular (valabil pentru ţesuturi cerebrale intacte dar şi lezate), reducerea vâscozităţii sângelui

	Manitol	Sorbitol	Glicerol
Preparate	(Mannitol® 10/15/20% Osmofundin ® 10/15% Osmosteril® 10/20%)	Sorbitol® 40, Tutofusin ® S 40	Glycerosteril®
Dozare	1 g/kg greut. corp ca bolus apoi 0,25% g/kg corp la 4 ore	50 g timp de 20 minute i.v.	i.v.: 50 g timp de 4 ore; oral: Glycerol 85%; 0,5-1 g/kg corp 1:1 cu zeamă de lămâie şi H_2O
Latenţa efectului	10 minute	20-30 minute	(lipsesc date)
Durata efectului	2-3 ore	Efecte secundare: creşterea TA?;	2 ore
Particularităţi	Contraindicaţie: Insuficienţă renală	Contraindicaţie: intoleranţă la fructoză, tulburări hepatice	Efecte secundare: creştere de volum, creştere-TA; Contraindicaţii: atonie intestinală

- ATENŢIE:
  - în caz de perturbare a barierei hemato-encefalice rezultă efect – *rebound* prin trecerea în ţesutul cerebral
  - în caz de formare de procese înlocuitoare de spaţii → herniere prin descreşterea de volum a ţesutului cerebral sănătos, deoarece osmoterapeuticele acţionează în primul rând asupra ţesutului sănătos
  - *alte efecte secundare*: creşterea presiunii sangvine
  - *contraindicaţii:* insuficienţă renală, insuficienţă cardiacă decompensată, edem pulmonar
  - în caz de depistare a oligo-/anuriei: administrare de 0,2 g manitol/kg greut. corp timp de 5 minute trebuind să se ajungă la o diureză de minim 40-50 ml/oră
- **barbiturice**:
  - *indicaţie:* traumatisme craniocerebrale (acţiune asupra presiunii intracraniene confirmată, îmbunătăţirea prognosticului nu este confirmată), edem cerebral hipoxic
  - *acţiune:* descreşterea fluxului sangvin cerebral (FSC) şi a volumului cerebral sangvin (VCS), reducerea consumului de oxigen şi glucoză, captarea radicalilor liberi, antagonism-NMDA-receptor
  - *dozare:* la pusee de presiune tiopental 500-1000 mg eventual perfuzie 3-5 mg/kg/oră după monitorizare-EEG
  - *supraveghere*: monitorizare ICP, -CPP, -EEG: salve de descărcare
  - întreruperea terapiei când nu se confirmă nici un efect asupra ICP, în scăderea presiunii de perfuziune cerebrală (CPP), la complicaţii (ARDS, sepsis, insuficienţă hepatică)
  - încheierea terapiei dacă ICP timp de 24 ore <20 cm H_2O
  - *efecte secundare*: hipotermie, scăderea volumului cardiac în timp → scăderea presiunii sangvine, împiedicarea efectului mucociliar → pneumonie
- **THAM (Tri-hydroxy-methyl-aminomethan)**: ultima alegere
  - *acţiune:* alcaloză→ vasocontricţie, eventual suplimentar penetraţia în ţesutul cerebral şi echilibrarea acidozei locale
  - *dozare*: doză test 1 mval/kg greutate corporală timp de 10 minute, la răspuns favorabil 60 mval timp de 2 ore i.v. exces de baze (pH) maxim 10
- **etomidat**:
  - *acţiune:* scădere-ICP prin reducerea FSC şi consumului de O_2, acţionează citoprotectiv
  - *dozare*: în pusee hipertensive Etomidat 15-20 mg, eventual perfuzie 0,3-0,5 mg/kg/oră
  - *efecte secundare*: depresia sistemului adrenergic → scăderea presiunii sangvine

2.27.1.3. *Moartea cerebrală[881, 882]*

Definiţie [882]

- pierderea ireversibilă a tuturor funcţiilor encefalului, cerebelului şi trunchiului cerebral cu funcţie cardiacă şi circulatorie menţinută prin respiraţie controlată
- dacă se constată un semn exterior sigur de deces, atunci este confirmată şi moartea cerebrală

Ipoteze

- **confirmarea unei leziuni cerebrale grave acute (primare sau secundare)**
- **excluderea**: intoxicaţiilor, sedării, blocajului neuromuscular, hipotermiei, depresiei circulatorii (presiune sangvină sistolică ≤ 8 mm Hg), afecţiune metabolică, endocrină sau inflamatorie sunt cauze posibile sau cauze suplimentare
  - *nivelul admis de sedative [45]:* tiopental < 30 µmol/l (6 mg/dl), diazepam şi midazolam < 50 ng/ml

Criterii clinice

- **constatarea de către doi examinatori** care au experienţă mai mare în terapia intensivă a pacienţilor cu leziuni cerebrale şi care nu fac parte din echipe de transplant.
  - *excepţie*: confirmarea indirectă prin semne exterioare sigure de către orice medic autorizat

- **reacţii absente la stimuli dureroşi,** inclusiv în regiunea trigeminală
- **pupile rigide la lumină cu dilatare medie până la maximă**
- **absenţa reflexului oculocefalic sau lipsa reflexului vestibulo-ocular** (timp de aşteptare între examinarea dreapta-stânga: 5 minute)
- **absenţa reflexului cornean**
- **absenţa reflexului faringial (leziunea faringelui) şi traheal (reflex de tuse la aspirare)**
- **lipsa respiraţiei spontane**
  - ➢ *confirmarea prin testul apneei:*
    - hipoventilaţie (25% din volumul expirat), cu oxigen pur, până la pCO_2= 60 mm Hg
    - insuflare de O_2 prin tub şi
    - deconectare timp de 2-3 minute
    - documentaţie prin analiza gazului sangvin înainte şi după perioada de observaţie
  - ➢ *limitare:* la pacienţi care sunt adaptaţi la o hipercapnie de $pCO_2 > 45$ → este necesară confirmarea pierderii funcţiilor trunchiului cerebral (suplimentar) prin examinare cu aparate (potenţiale evocate)
- **nu vor pleda împotriva diagnosticului**: prezenţa reflexelor spinale şi mişcări generate spinal ale extremităţilor, descărcări spontane în EMG-facială, creşterea presiunii sangvine, febră, absenţa unui diabet insipid, continuitatea unei sarcini

Confirmarea ireversibilităţii

	Leziune primară supratentorială	**Leziune primară infratentorială**	**Leziune cerebrală secundară**
Adulţi şi copii de la 3 ani în sus	Timp de observare minim 12 ore sau examinare suplimentară[1]	Timp de observare minim 12 ore; EEG sau confirmarea opririi circulaţiei sunt obligatorii	Timp de observare minim 3 zile
Nou-născuţi	Minim 72 de ore; la ambele examinări este obligatorie[2] o examinare suplimentară[1]		
Sugari şi copii mici	Minim 24 de ore; la ambele examinări este obligatorie[2] o examinare suplimentară[1]		

[1] EEG, PEA sau confirmarea opririi circulaţiei cerebrale

[2] Excepţie: o scintigramă de perfuzie se va executa drept examinare suplimentară numai o dată, şi anume după a doua examinare clinică

Diagnostic (prin aparate) [298]

- **înregistrare-EEG**:
  - ➢ *durata*: continuu timp de 30 minute
  - ➢ *montaj:* electrozi lipiţi sau ac, minim 8 canale, concomitent cu înregistrarea EKG; în programul de lucru se includ şi distanţe duble între electrozi (de ex. F3-P3)
  - ➢ *rezistenţe* (inclusiv electrozi de referinţă): 1-10 kOhm, măsurat la început şi la sfârşit de înregistrare
  - ➢ *verificarea corectitudinii funcţionării* canalelor de amplificare prin declanşare manuală a artefactelor electrozilor
  - ➢ *amplificare*: 2 µV/mm, etalonare cu 20 µV la începutul şi sfârşitul înregistrării
  - ➢ *reglajele filtrelor:*
    - frecvenţă: limită inferioară: 0,53 Hz (constantă de timp 0,3 s)
    - frecvenţă: limită superioară: 70 Hz
    - pentru evaluarea undelor lente înregistrare timp de minim 10 minute cu o frecvenţă limită inferioară de 0,16 Hz sau mai joasă (constantă de timp ≥ 1 s)
- **sonografie Doppler**:
  - ➢ *numai de examinatori specializaţi*
  - ➢ *confirmarea unui flux pendular* în vasele extra- şi intracraniene cu destinaţie cerebrală
    - lipsa de semnal la o undă sonoră transcraniană este apreciabilă numai când acelaşi examinator care investigase anterior cazul o constată
  - ➢ *examinare dublă* la interval de minim 30 minute
  - ➢ *ATENŢIE:* cu toate funcţiile pierdute ireversibil de către creier, circulaţia sa poate fi menţinută parţial (în leziuni craniocerebrale masive sau leziuni cerebrale secundare)
- **scintigrafie de perfuzie cerebrală**: cu HMPAQ în diferite variante (eventual şi tomografic) lipseşte reprezentarea vaselor cerebrale, perfuziunii şi îmbogăţirii în ţesutul cerebral
  - ➢ *controlul calităţii* in vitro prin confirmarea produsului de marcare (> 90%) cu ajutorul cromatografiei şi prin confirmarea unei distribuţii fiziologice a radionuclidului în torace şi abdomen
- **potenţiale evocate acustic ale trunchiului cerebral**:
  - ➢ *model comparabil cu moartea cerebrală:*
    - dispariţia tuturor undelor (ATENŢIE: bilateral hematom timpanal !)

- dispariția undelor III-V cu undele I sau I și II obținute unilateral sau bilateral
- unde I și II obținute izolat

- **potențiale evocate somatosenzitive** (neevaluabile în cazul lezării măduvei cervicale);
  - *model comparabil cu moartea cerebrală:*
    - deficitul N13 în absența unui complex primar cortical
    - întreruperea potențialelor *far-field* după N11/P11 cu referință extracraniană și conducere prin cortexul senzitiv

- **angiografie**: confirmarea întreruperii circulației cerebrale; explorare clinică legal inadmisibilă pentru confimarea morții creierului; deoarece are potențial agresiv, va fi utilizată pentru clarificarea etiologiei unei boli curabile

2.27.2. Tablouri clinice speciale

2.27.2.1. *Anoxie cerebrală/ encefalopatie anoxică*

Etiologie

- **cardiac**: infarct miocardic, fibrilație, asistolie, șoc
- **respirator**: asfixie (aspirație, înec, strangulație)
- **toxic**: monoxid de carbon (CO), cianid

Anatomie patologică

- **histologic**: necroze totale (afectarea tuturor elementelor celulare) sau necroze selective ale celulelor ganglionare, edem vasogen și citotoxic, proliferare postacută a microgliei și astrocitelor, apoi degenerarea tecilor de mielină
- **regiuni vulnerabile**: globus palidus, nucleul subtalamic, hipocamp, cortex parietooccipital, scoarța cerebelului
- **mecanisme fiziopatologice**: citotoxicitate externă (suprastimulare prin neurotransmițători excitatori), lezarea membranei prin radicalii liberi, pătrundere de Ca^{++} în concentrație citotoxică

Tablou clinic

- simptome inițale: tulburări de concentrare, ataxie; în caz de anoxie persistentă, pierderea conștienței timp de secunde
- **în faza de comă acută**, atitudine de decorticare (poziția de flexie), respectiv atitudine de decerebrare (poziție de extensie) la stimuli dureroși, mioclonii
- **în fazele postacute** (când bolnavul supraviețuiește) în funcție de gravitatea leziunii
  - *psihosindrom organic acut* ("sindrom intermediar") → restitutio ad integrum sau stare reziduală
  - *sindrom apalic (→ p.3)*
  - *alte sindroame postanoxice*: sindrom Lance-Adams (→p. 185), sindrom Korsakow, sindrom akinetic rigid (latență medie 3 luni după anoxie, cu precădere pacienți > 30 de ani) sau respectiv în combinație cu distonie generalizată cu participarea nervilor cerebrali (luni până la ani după anoxie) [64]
- **encefalopatie anoxică tardivă** (rar; cel mai frecvent după intoxicație cu CO): după o refacere inițial bună după un interval de 2 zile până la 3 săptămâni apare o stare confuzivă în agravare, agitație cu degradare progresivă și final adesea letal
  - *histologic:* proces demielinizant în regiunea substanței albe subcorticale
  - *terapie:* nu se cunoaște o terapie cauzală

Diagnostic suplimentar

- **gaze în sânge**: la/nemijlocit după hipoxie pO_2 scăzut, pCO_2 mărit, acidoză
- **electrofiziologie**: EEG (vezi mai jos) și PES median pentru aprecierea prognosticului
- **imagistică (CT, IRM)**: edem cerebral difuz, eventual infarctizări ale zonelor limitrofe, după câteva zile, tulburări de barieră (→ eventual transformare hemoragică), necroză palidală bilaterală (în IRM T1-hipointens, T2-hiperintens), în evoluție după câteva săptămâni, atrofia generalizată a scoarței și dilatare ventriculară

Diagnostic

- **în stadiu acut**: tablou clinic (comă fără semne focale, atitudine de decorticare sau decerebrare sau eventual mioclonii) și modificări pasagere ale concentrației gazelor din sânge
- **postacut**: cu ajutorul anamnezei sau retrospectiv prin confirmarea unui sindrom apalic cu anoxie – modificări morfologice tipice sau prin confirmarea sindroamelor postanoxice caracteristice (vezi mai sus)

Diagnostic diferențial al comei postanoxice

- **stare postictală**: în anumite condiții semne ale unui atac în antecedente (mușcarea limbii); de regulă ameliorare spontană rapidă
- **tromboza bazilară** (→ p. 49): prezentă în antecedente cu deficite focale fluctuante, tulburări fluctuante ale vigilenței, adesea și semne focale în comă
- intoxicații (→ p. 233), devieri metabolice sau electrolitice

Terapie

- **nici o terapie cauzală eficace cunoscută** după consumarea anoxiei
- **controlul, respectiv terapia factorilor toxici suplimentari**: edem cerebral (→ p.347), crize epileptice, febră, hiperglicemie, hiperosmolaritate

Prognostic

- **după durata anoxiei de 3-5 minute** leziuni remanente, toleranță mai lungă la hipotermie concomitentă (înec în apă înghețată) și la copii
- **la sfârșitul anoxiei** reflexe ale trunchiului cerebral declanșabile → prognostic bun
- **după o comă de 30 de zile** mor cca 70% în decurs de 6 ani, câte cca 15% rămân cu sindrom apalic, respectiv își recapătă în decurs de 5 luni conștiența [714]
- **indicatori pentru un prognostic prost** (cu probabilitate mare de final letal sau sindrom apalic) sunt:
  - *durata comei* de peste 48 de ore [625]
  - *semne clinice* (RP = reacție pupilară, RC = reflex corneal, ROV = reflex vestibulo-ocular (caloric), ROC = reflex oculocefal (fenomen - cap de păpușă), RM = reacție motorie):
    - 6 ore după instalarea comei: RP sau RC absente și ROV absent [40]
    - 12 ore după instalarea comei: RP sau RC sau ROV absente [625]
    - 24 de ore după instalarea comei: RC absent sau dintre RP, RC, VOR/ROC și RM două absente
    - 3 zile după instalarea comei RM absent [453]
    - 7 zile după instalarea comei nici o deplasare fluidă de globi oculari [453]
  - *EEG [785]*: următoarele rezultate, dacă a fost efectuat mai tîrziu de 24 de ore după sfârșitul hipoxiei: α-EEG de regulă al unei come-alpha (excepție: cu RP, RC și ROC menținute, prognostic mai favorabil), salve de descărcare, grupuri de vârfuri și polivârf-undă periodice generalizate, grupe polivârf-undă aperiodice bilateral sincrone cu mioclonii, EEG izoelectric

2.27.2.2. *Status epilepticus* (Grand mal)

Definiție: activitate convulsivă continuă cu durata mai mare de 30 minute sau serii de crize, intercritic bolnavul nu își recapătă conștiența

Etiologie: privare de medicamente (anticonvulsive, tranchilizante), privare de alcool, intoxicații, encefalite

Fiziopatologie

- **excitotoxicitate**: eliberare excesivă de aminoacizi excitatori → pătrundere de calciu în neuroni → lezarea celulelor
- **hipermetabolism cerebral** →creșterea fluxului sangvin cerebral → edem cerebral vasogen
- **manifestări sistemice**:
  - *contracție excesivă a mușchilor* → acidoze metabolice, hipertermie, creștere CK, eventual rabdomioliză .
  - *tulburări de ventilație* → acidoză respiratorie, hipoxie
  - edem pulmonar, insuficiență cardiacă

Tablou clinic: corespunzător unei crize epileptice generalizate; în evoluție faze progresive cu activitate convulsivă persistentă pe EEG în tabloul clinic al unei come fără fenomene vizibile de criză

Diagnostic diferențial

- **status psihogen al crizei**: clinic în unele cazuri nediferențiabil, EEG greu apreciabil prin artefacte musculare, dar nu se evocă un model tipic de EEG pentru epilepsie
- **sinergisme în flexie sau sinergisme în flexie-extensie în cadrul unui sindrom de angajare**: tonic, amplificare la stimuli dureroși, indicații clinice asupra unui sindrom mezencefalic sau bulbar (p. 2)
- **tetanos (p. 102)**: conștiență menținută, contracții induse prin excitații

Terapie

- **măsuri generale**: internarea într-o secţie de terapie intensivă; eventual intubaţie şi respiraţie; substituţie de lichide, tratarea acidozei, tratarea edemului cerebral (p. 347)
- **terapie în etape** (mai multe despre metodă vezi mai jos: (fenitoin →benzodiazepine→ barbiturice); ATENŢIE la vitezele maxime de injectare ! (vezi mai jos)
- **substanţe introduse în terapia în etape**:
  - *clonazepam* (Rivotril®): iniţial bolus 2 mg i.v., apoi 10 mg/zi în perfuzie; maxim 0,2 mg/minut
  - *fenitoin*: iniţial 250-500 mg i.v. (1-2 fiole Phenydan® lent i.v. cu maxim 25 mg/minut, eventual după 30 de minute se repetă sau iniţial 250 mg şi apoi 750 mg Phenydan® concentrat de perfuzie nediluată în perfuzor (acces separat !) sau în 500 ml 0,9% soluţie de NaCl ca perfuzie (iniţial 30-50 picături/minut, după apariţia efectului 5 picături/minut)
  - *diazepam*: 10 mg i.v. 2 mg/minut
  - *midazolam* (Dormicum®) iniţial 0,2 mg/kg corp i.v., apoi 0,1-2 mg/kg corp/oră în perfuzor
  - **acid valproic** i.v. iniţial până la 9,2 g/zi, doză de întreţinere 6 g/zi (nivel 130-140 µg/ml). Avantaje: nu sunt sedative, bună toleranţă periferic-venoasă
  - *fenobarbital* (Luminal®): 5-10 mg/kg corp i.v. până la 100 mg/minut până la max. 1,5 g cumulativ; administrare sub control-EEG până la sistarea activităţii convulsive, apariţia unor salve de descărcare

2.27.2.3. *Sindrom al secreţiei-ADH inadecvate (SIADH, sindrom Schwartz-Bartter)*

Etiologie: tumori maligne, mai ales carcinom bronşic, traumatisme craniocerebrale, hemoragie subarahnoidiană, meningită/encefalită, tumori, intervenţii neurochirurgicale, poliradiculită

Fiziopatologie: eliberare mărită de ADH → retenţie de apă, hiponatriemie

Diagnostic suplimentar

- **Na^+ în ser** < 130 mval/l, osmolaritate în ser < 275 (normal: 285-295 mosmol/l), osmolaritatea urinei > osmolaritatea serului
- **Na^+ în urină**> 25 mval/l sau eliminare de Na^+ în urină în ciuda hiponatriemiei

Diagnostic diferenţial: sindrom cerebral de pierdere de sare, mai ales în caz de hemoragie subarahnoidiană: pierdere renală de sare şi apă→ hipovolemie: terapie cu substituenţi de natriu şi fludrocortison 0,2-0,4 mg/zi

Terapie

- **restricţie de lichide** la 0,5-1 l/zi (contraindicaţie: SIADH după hemoragie subarahnoidiană sau ischemie, terapie: litiu 300 mg/zi p.o., demeclociclin (Ledermycin®) 900-1200 mg/zi sau fenitoin 500-750 mg/zi)
- **aportul de soluţie de NaCl izotonă nu are sens !**

2.27.2.4. *Diabet insipid central*

Etiologie: leziuni ale hipotalamusului în traumatisme craniocerebrale, tumori, meningite, inflamaţie granulomatoasă la boala Boeck, după intervenţii neurochirurgicale (mai ales operaţii pe hipofiză)

Fiziopatologie: secreţie redusăADH → pierdere renală de apă, hipernatremie, deshidratare

Tablou clinic: poliurie (eliminare 200-500 ml/oră), posibilitate redusă de concentrare a urinei şi de reducere a volumului de urină la un aport redus de lichide

Diagnostic suplimentar

- **densitatea urinară** < 1002 g/l
- **Na^+ în ser** şi osmolaritatea serului (normal: 285-295 mosmol/l) crescute
- **Na^+ în urină**< 10 mval/l, osmolaritatea urinei foarte scăzută

Diagnostic diferenţial: diureză osmotică, de ex. în diabet (osmolaritate ridicată a urinei), incapacitatea de concentrare renală cu insuficienţă renală

Terapie: vasopressin (Pitressin®) în doze unice de 0,5 ml s.c. sau i.m. sau desmopresin (Minirin®) 2-8 µg/zi s.c. (1 ml = 4 µg) sau ca spray nazal 10-40 µg/zi (1 pulverizare = 10 µg)

2.27.2.5. *Febra centrală*

Etiologie: leziuni hipotalamice, mezencefalice, de trunchi cerebral

Tablou clinic

- febră ridicată, presiune sangvină mărită (DD septicemie: căderea presiunii sangvine)
- **de multe ori absente**: tahicardie, frison la creşterea febrei, transpiraţie la scăderea febrei

Terapie

- **fizic**: acoperirea cu materiale umede, ventilaţie, răcirea soluţiilor de perfuzare
- **medicamentos**: paracetamol treptat → metamizol (Novalgin®) 1-5 g/zi →clorpromazin (Megaphen®) 50-400 mg/zi

- **ultima alegere**: asociere de "cocktail litic" cu metamizol (Novalgin®) 500 mg (= 1 fiolă), prometazin (Atosil®) 25 mg (= 1 fiolă) şi petidin (Dolantin®) în funcţie de vârstă25-100 mg (1 fiolă= 50 mg) în 100 ml soluţie-NaCl timp de 3-4 ore
  - ➢ ATENŢIE: mai ales la pacienţi mai vârstnici este posibilă o scădere critică a presiunii sangvine şi tulburarea stării de conştienţă

2.27.2.6. *Rabdomioliza*

Generalităţi: necroze acute, extinse ale ţesutului muscular cu eliberarea de mioglobină, creatinkinază (CK), kaliu, fosfat, acid uric

Etiologie

- **fizic/traumatic**: arsuri, contuzii extinse (de ex. în caz de accident prin acoperire cu pământ, hipertermie, degerare, electrotraume
- **comă cu necroză musculară ischemică**(*coma/muscle crush syndrome*) în intoxicaţii între altele cu alcool, barbiturice, heroină, cocaină, antidepresive, monoxid de carbon
- **activitate musculară excesivă**: crize convulsive, suprasolicitare sportivă în caz de lipsă de antrenament ("mioglobinurie de marş"), tetanos, agitaţie motorie în stări delirante
- **tulburări electrolitice**: hipokaliemie, hiponatriemie
- **tulburări endocrine**: crize tireotoxice, cetoacidoză diabetică
- **infecţii**: multe infecţii virale (între altele virus Herpes simplex, Echo-, Adeno-gripal), tifos, Legionela, sepsis
- **medicamente**: amiodaron (Cordarex®), bupivacain, carbenoxolon, clofibrat, diazepam, ε-aminocapronacid, halothan, lovastatin (Mevinacor®) mai ales în combinaţie cu cyclosporin sau gemfibrozil, meprobamat, suxamethonium
- **droguri**: amfetamine, heroină, phenyciclidin (*Angel dust*)
- **toxine**: fosfaţi organici, venin al insectelor şi şerpilor

Boli predispozante: miopatii distrofice, miozite, multe miopatii metabolice

Tablou clinic

- astenie musculară acută generalizată, dureri musculare, inflamaţii musculare
- rareori antrenat şi domeniul nervilor cranieni
- apar forme de evoluţie moderate

Complicaţii

- **hiperkaliemie** → tulburări de ritm cardiac
- **eliberare de mioglobină** → necroză tubulară → insuficienţă renală
- **coagulare intravasculară diseminată**

Diagnostic suplimentar

- **creştere de CK** la > 10000 U/l
- **mioglobină U.I.** (se găseşte mărită numai la cca 50%, deoarece eliminarea se face doar câteva ore), screening cu teste (pozitiv în absenţa unei hematurii); precizarea nu este necesară pentru diagnosticare
- **electroliţi**: kaliu, fosfat, calciu
- **EMG**: activitate spontană patologică

Diagnosticare: tablou clinic şi fie CK mărit acut, fie (cazuri grave, conţinut de mioglobină > 1 g/l) colorare maronie a urinei

Terapie

- **terapie intensivă**
- **echilibrarea tulburărilor electrolitice**: hiperkaliemie (p. 359), hipocalcemie, acidoză
- **creşterea diurezei**: rehidratare, furosemid (Lasix®) sau manitol, alcalinizarea urinei cu bicarbonat şi/sau acetazolamid (scop: urină pH-7-8)
- **hemodializă** la nevoie

2.27.2.7. *Sindromul malign al neurolepticelor*

Factori predispozanţi: deshidratare, agitaţie, deficit de fier, boli cerebro-organice în antecedente, psihoze afective

Fiziopatologie: blocajul receptorilor de dopamină în ganglionii bazali (→ hipertonie, hipertermie), în hipotalamus (→hipertermie) şi în măduva spinării (tulburări de reglare a presiunii sangvine)

Tablou clinic [741]

- **tulburări extrapiramidale, vegetative şi psihice**: simptomatologie extrapiramidală, febră, distonie, tahicardie, transpiraţie, hipo/hipertonie, tahipnee, sialoree, comă
- **latenţă**: 45 minute până la 65 de zile după debutul medicaţiei (în medie: 4-8 zile)

Diagnostic suplimentar

- **laborator**: leucocitoză (70%), creştere CK (92%), creşterea transaminazei, acidoză metabolică

Diagnostic diferențial: sindrom malign de privare L-Dopa (p. 170) la pacienți tratați pentru B. Parkinson (același tablou clinic), catatonie (dilema catatonică = dificultatea delimitării acestori două tablouri), intoxicație cu Ecstasy
Terapie
- **măsuri cu caracter general**: renunțarea la toate neurolepticele, tratament intensiv
- **terapie medicamentoasă**: Lisurid 0,1-0,5 mg i.v. Dantamacrin (Dantrolen®) 2,5 mg/kg corp timp de 15 minute, apoi 7,5 mg/kg corp timp de 24 de ore

Profilaxie: după derularea îmbolnăvirii nu se mai iau neuroleptice timp de minim 2 săptămâni, cu precădere neuroleptice de joasă potență sau eventual clozapin
Evoluție: involuție în 4-40 de zile (în medie 14 zile), recidive mai ales la reintroducerea unei medicații neuroleptice în decurs de 2 săptămâni; mortalitate 22%
Complicații: deshidratare, infecții, rabdomioliză, insuficiență renală și respiratorie

2.27.2.8. *Hipertermia malignă(HM)*

Generalități: complicații rare ale narcozelor la persoane predispuse (adulți: 1/50000 până la 1/50000 narcoze)
Genetică: genetic heterogen, cca 50% mutații în gena-receptor – rianodin
Factori predispozanți
- **îmbolnăviri predispozante**: la 30% dintre pacienți HM, miopatii sau modificări musculoscheletale: boală *central-core*, miopatii distrofice, miotonie congenitală, paralizie periodică hiperkaliemică, disproporția congenitală a tipurilor de fibre
- **declanșare** prin
  - ➢ *relaxante musculare depolarizante*: succinilcholin
  - ➢ *narcotice de inhalație*: halothan, isofluran, enfluran, methoxyfluran, desfluran, sevofluran
  - ➢ *ca substanțe sigure contează*: pancuronium, atracurium, vecuronium, alcuronium, gaz ilariant, etomidate, barbiturate, benzodiazepine, derivate ale morfinei

Fiziopatologie: interacțiunea dintre substanțele declanșatoare și alternant Canal-Ca^{++}→ aport masiv de Ca^{++} din reticulul endoplasmatic în mioplasmă → activarea actin-miosin-ATPază → contractură
Tablou clinic
- **manifestație inconstantă**, adică pacienții, în anumite condiții, au trecut în antecedente peste anestezii, fără complicații; apariție posibilă până la 24 de ore după anestezie
- **simptome de avertizare**:
  - ➢ *creșterea presiunii parțiale de CO_2 la > 45 mm Hg, respectiv a concentrației de CO_2 la > 10%* ("hipercapnie malignă")
  - ➢ *tahicardie / tahiaritmie neclarificată* (posibilitate de confuzie cu anestezia superficială)
- **tablou complet**: creșterea hipertoniei (în ciuda relaxării !), hipertermie, scăderea presiunii sangvine, cianoză

Diagnostic suplimentar
- **precizarea CK** ca test-screening la rudele pacientului-MH, nu ca diagnostic de excludere
- **test de contractură**: declanșarea contracturii la expunerea unei biopsii din M. vast median la halotan și (drept control) la cafeină

Diagnostic
- **suspectare**: creștere neclarificată a concentrației de CO_2 postexpirator sau tahicardie neclarificată
- **tablou complet**: clinic

Diagnostic diferențial: sepsis, sindrom neuroleptic malign prin premedicație cu neuroleptice, sindrom malign de privare L-Dopa (prin întreruperea de L-Dopa de către pacienții cu boala Parkinson → p. 170), lezare cerebrală hipoxică, tireotoxicoză, feocromocitom, insolație
Terapie
- **întreruperea substanțeor declanșatoare**
- **terapie specifică**: dantrolene (Dantamacrin®) (→p. 408), inițial 2,5 – 10 mg/kg corp timp de 15 minute i.v., apoi 7,5 – 10 mg/kg corp timp de 24 de ore cel puțin 1 zi
- **terapie simptomatică**: 3-5 ori hiperventilație cu 100% O_2, răcire superficială administrare de clorpromazin (evitarea frisoanelor), heparinizare
- **contraindicat**: lidocain, verapamil, digitala, α și β-simpatomimetice

Complicații: coagulare diseminată intravasculară, acidoză metabolică, hiperpotasemie, hipercalcemie, mioglobinurie până la rabdomioliză (→insuficiență renală acută), edem pulmonar

2.27.2.9. *Embolie grăsoasă*

Boli cauzatoare: fracturi ale oaselor lungi, șoc, masaj cardiac
Tablou clinic: cu latență (12 ore până la 5 zile) insuficiență respiratorie instalată după traumă, encefalopatie, peteșii ale pielii
Diagnostic suplimentar: gaz din sânge (pO2 < 60 mm Hg), scintigrafie de perfuzie a plămânilor, ex. FO (hemoragii, edem), CT (edem cerebral, leziuni hipodense târzii)
Terapie: Respirație (PEEP)

Alte îmbolnăviri

→ delir de privare de alcool (p. 255)
→ tromboza arterei bazilare (p. 49)
→ sindromul Guillain-Barré (p. 25)
→ encefalită herpetică (p. 81)
→ intoxicații (p. 233)
→ hemoragie intracerebrală (p. 53)
→ meningită (bacteriană) (p. 90)
→ criză de miastenie (p. 300)
→ traumatism craniocrebral (p. 234)
→ apoplexie (p. 36)
→ encefalopatie septică (p. 96)
→ tromboze ale sinusurilor venoase (p. 51)
→ hemoragie subarahnoidiană (p. 55)
→ tetanos (p. 102)
→ encefalopatie-Wernicke (p. 221)

2.27.3. Probleme de medicină internă frecvente

2.27.3.1. *Aspirație*

Forme de aspirație

- **autoaspirația sucului gastric acid** (sindrom Mendelson) → lezare toxică (ca în cazul inhalării gazelor iritante) cu edem pulmonar până la sindrom de insuficiență respiratorie acută (SDRA)
- **aspirație de sânge, resturi alimentare** (de cele mai multe ori în plămânul drept) → atelectazie bronșică; suprainfecție bacteriană (supurativă)

Etiologie /riscuri și profilaxie

- **absența reflexului de tuse-/înec, respectiv tulburări de înghițire la pacienții comatoși** → terapia afecțiunii de bază; de la caz la caz se reduce sedarea, cât mai repede posibil alimentație parenterală, sondă gastrică pentru evacuare
- **tub endotraheal montat defectuos/dislocat**: → controlul presiunii, la nevoie radiografie toracică; se aspiră bine faringele
- **regurgitare în caz de atonie gastrică**: → ridicarea extremității superioare a trunchiului, alimentare prin sondă în porții mici, laxative, peristaltice intestinale
- **greața și vomă**: → ridicarea părții superioare a corpului, antiemetice (de ex. metoclopramid (Paspertin®) 10 mg, dihdrobenzperidol (DHB®) până la 5 x 2,5 – 5 mg i.v.) de la caz la caz scăderea presiunii cerebrale
- **antiacide** (→ invadarea bacteriană a stomacului, risc mărit de pneumonie de aspirație)

Măsuri de urgență

- **inspecția cavității bucale**, cu îndepărtarea resturilor de alimente, la nevoie introducerea pipei Güdel, aspirare urgentă endotraheală atentă (în plus ridicarea la nevoie a epiglotei cu laringoscopul, aspirare sub vizualizare, lavajul bronhiilor cu soluție de NaCl 10 ml, masaj bilateral și tapotaj toracic, poziție de drenaj (capul poziționat mai jos); dacă măsurile de mai sus nu sunt suficiente: bronhoscopie: administrare de O_2 până la saturația de oxigen ≥ 95%, maxim 15 l/minut pe mască, dacă nu este suficient → intubație
- **diagnostic suplimentar**: analiza arterială a gazelor din sânge, radiografie toracică (inițial adeseori neconcludent), prelevare de secreție traheală și mai târziu efectuarea controlului (examen bacteriologic)
- **terapie**: administrarea precoce de antibiotice (cu acoperirea spectrului anaerob), de ex. cefotiam (Spizef®) 3 x 2 g metronidazol (Clont®) 3 x 0,5 g sau sulbactam 1 g + Ampicilină 2 g (combinație = Unacid®) 3 x 1+2 g (mai puțin nefrotoxic și în plus eficient pentru enterococi); în caz de aspirație de masă și insuficiență globală respiratorie acută (pO_2<55, pCO_2> 55) → intubație

2.27.3.2. *Pneumonie*

Agenți patogeni

- **dobândiți în afara clinicii**: pneumococi, haemophilus, stafilococi
  - *pneumonii atipice*: Legionella pneumophila, micoplasme, Chlamydia
- **dobândiți în clinică**: stafilococi, Haemophilus, E. coli, Pseudomonas, Klebsiella, Enterobacter
- **în diabet/cirozà hepatică**: cu precădere infecții cu coci
- **în imunosupresie**: Pneumocystis carinii, fungi, CMV, micobacterii

Supraveghere: → Monitorizare pulmonară (p. 361)

Terapie: nu se administrează antibiotic profilactic

- **dobândiți în afara clinicii**: cefotiam (Spizef®) 3 x 2 g/zi i.v. sau sulbactam 1 g + ampicilină 2 g (combinație = Unacid) 3 x 1 + 2 g/zi i.v.
  - *pneumonii de aspirație*: cefotiam (Spizef®) 3 x 2 g/zi i.v. și Clont® sau sulbactam 1 g + ampicilină 2 g (combinație = Unacid) 3 x 1 + 2 g/zi i.v.
  - *pneumonii atipice*: eritromicină 4 x 500 mg i.v. sau roxitromycin (Rulid®) 1 x 300 mg p. o.
- **dobândiți în clinică**:
  - *pneumonii ușoare*: cefotiam (Spizef®) 2 x 2 g/zi i.v.
  - *pneumonii medii și grave*; piperacillin (Pipril®) 3 x 4 g/zi i.v. și netilmycin (Certomycin®) 1 x 5 mg/kg corp i.v. sau ciprofloxacin (Ciprobay®) 2 x 400 mg sau ceftazidim (Fortum®) 3 x 2 g
- **durata tratamentului**: până la 3-5 zile după remisia febrei
- **dacă după 5 zile febra nu a scăzut**: schimbarea sau creșterea dozei de antibiotice; dacă febra și semnele de inflamație persistă → se întrerupe administrarea antibioticului, se prelevează noi culturi

Profilaxie

- **pacienţi conştienţi**: gimnastică respiratorie, atenţie la inspiraţie profundă, frecvenţa tusei şi aspiraţie, atenţie la alimentare (aspiraţie !)
- **pacienţi comatoşi**: masaj toracic bilateral, aşezarea capului la un nivel mai jos şi presiune pe abdomen (dacă este posbil d.p.d.v. al SNC, hrănirea parenterală), pentru ca secreţiile bronşice să nu ascensioneze; aspirare bronhoscopică
- **toţi pacienţii**: aer bine umezit (în caz contrar se usucă secreţia vâscoasă şi se depune pe bronhii → atelectazie), inhalaţie cu soluţie de NaCl sau β_2-mimetice, mai ales în bronşite cronic-obstructive şi astm
- **pacienţi cu afecţiuni coronariene, insuficienţă cardiacă, valvulopatii, boli pulmonare**: bilanţ pentru a evita staza pulmonară (pericol de pneumonie/vindecare proastă a pneumoniei)

2.27.3.3. *Tromboză venoasă profundă (TVP)*

Factori predispozanţi: imobilizare, insuficienţă cardiacă, suprasolicitare prin greutate corporală crescută, operaţii, sarcină, traumatisme, medicamente (diuretice, contraceptive, cortizon), tumori, infecţii, tulburări de coagulare (deficit de proteină C, proteine S sau AT-III, anticorpi fosfolipidici, rezistenţă APC), trombocitoză, deshidratare

Tablou clinic

- durere compresivă la nivel inghinal, în fosa poplitee (semne după Rilender), durere la compresia gambelor, a tendonului lui Ahile, durere la dorsiflexia piciorului (semne după Homann, Bisgaard şi Payr)
- facultativ: tumefierea picioarelor, senzaţie de greutate, cianoză, tahicardie, creşterea VSH, leucocitoză, febră

Diagnostic: Doppler al venelor sau flebografie

Terapie

- **tratarea afecţiunii de bază**, profilaxia altor embolii
- **heparină (p. 392)** 5000 UI în Bolus, apoi 400-500 UI/kg corp pe zi; PTT ce trebuie obţinut = 60-80 s timp de 7 până la 10 zile
- **poziţie ridicată/ repaus al membrelor inferioare** în timpul heparinizării

2.27.3.4. *Embolia pulmonară(EP)*

Factori predispozanţi: tromboză profundă a venelor (vezi mai sus)

Tablou clinic: dureri sub formă de junghi accentuate de respiraţie, senzaţie de constricţie toracică, dispnee, tahipnee şi tahicardie, aritmie, transpiraţie rece, febră, sincope, şoc

- **complicaţii**: pleurită secundară, hematom pleural (mai ales în unghiul marginal), infarct pulmonar cu hemoptizie, cord pulmonar cu congestie hepatică

Diagnostic suplimentar

- **laborator**: creşterea dimerilor de fibrină (şi postoperator, în tumori şi coagulare intravasculară diseminată - CID); în congestie hepatică creşterea transaminazelor cu GIDH şi scădere timp Quick
- **gaz în sânge**: pO_2 şi pCO_2 micşorate (hiperventilaţie)
- **EKG**: tip SI-QIII (dilatarea cordului drept), tahicardie sinusală sau fibrilaţie; P-pulmonar (P înalt, ascuţit în DIII şi aVF), bloc (in)-complet de ramură dreaptă, negativare-T V1; semne de supraîncărcare a ventriculului drept, EKG în dinamică este importantă
- **radiografie toracică**: poziţie ridicată a diafragmei, atelectazie, în caz de infarct pulmonar opacităţi triunghiulare pe imaginile de profil, hematom pleural
- **ecocardiogramă** (modificări abia când 1/3 din căile pulmonare sunt blocate): dilataţia A. pulmonare, mişcări paradoxale de sept, insuficienţă tricuspidiană, vena cavă inferioară nu mai colabează, eventual vizualizarea directă a trombusului
- **scintigramă pulmonară**: deficit de perfuzie la o ventilaţie normală
- **invaziv**: cateterism cord drept, angiografie pulmonară/DAS

Terapie

- **heparină** 5000 UI în bolus, apoi 400-500 UI/kg corp pe zi; PTT obţinut = 60-80 s timp de 7 până la 10 zile, în final minim 1/2 an, marcumar (anticoagulante orale)
- **în general**: profilaxia durerii de ex. morfină 5 mg (ATENŢIE: depresie respiratorie), administrare de O_2 (la nevoie intubaţie şi respiraţie artificială), terapie de şoc (catecolamine (de ex. dobutamin (Dubutrex®) 500-1000 mg/zi) şi încărcare rapidă de volum (1 l /oră), la nevoie este necesar în plus cateter venos central (CVC) sau cateter arterial pulmonar
- **fibrinoliză** cu streptokinase, urokinase, r-TPA până când fibrinogenul devine 100 (atenţie la contraindicaţii)
- **ultima terapie**: operaţie (embolectomie pulmonară) sau eventual masaj cardiac (încercarea fragmentării emboliei)

2.27.3.5. *Crize hipertensive*

Tablou clinic

- **neurologic**: migrenă, acufene, vertij, greaţă, deficite focale fluctuante şi persistente, crize epileptice, apatie, dezorientare, somnolenţă până la comă

- **afectare cardiacă**: decompensare cardiopulmonară cu insuficienţă cardiacă stângă → edem pulmonar → dispnee; infarct miocardic, angină pectorală, anevrism disecant, aritmii

Terapie

- **în general**: administrare de oxigen, poziţionarea ridicată a părţii superioare a corpului, administrarea lentă a medicamentelor; dozele de mai jos administrate în perfuzie de 50 ml, se începe cu 2 ml / oră, care se poate creşte până la 10 ml/oră
- **deficite neurologice în prim plan**: scăderea presiunii sangvine nu prea rapid şi nu prea mult (< 150 mm Hg sist.), mai ales la pacienţi cu afecţiuni cerebrovasculare în antecedente sau hipertensiune netratată
  - *urapidil* (Ebrantil®) 5 mg i.v. (până la 50 mg = 1 fiolă mare) sau în perfuzor cu 5 fiole = 250 mg
  - *antagonişti de calciu*, de ex. nifedipin (Adalat®) 20 ret. sau nirendipin (Bayotensin®) 20 ret. până la 2 x 1 tbl./zi
  - *clonidin* (Catapresan®) 1 fiolă150 µg s.c. sau perfuzor cu 5 fiole (efecte secundare: administrare i.v. → iniţial creşterea presiunii sangvine; bradicardie, sedare)
  - *hydralazin* (Nepresol®) perfuzor cu 4 fiole = 100 mg (mijloc de preferat în sarcină, se poate combina cu Clonidină în perfuzie)
- **probleme cardiopulmonare în prim plan**: scăderea rapidă a presiunii sangvine/pulsului (în decurs de puţine minute) (scop: TA 120/80, puls 60) mai ales în caz de angină pectorală instabilă sau infarct miocardic sau edem pulmonar
  - *terapie în trepte*: nitroglicerin (Nitrolingual®) 2 x1 puff s.l., apoi nifedipin (Adalat®) 1 cps. (10 mg) s.l. → perfuzie cu nitrat (Trinitrosan® sau Perlinganit® 25 mg) alternativ în 12 ore cu molsidomin (Corvaton®) 24 mg → inhibitori de enzimă de conversie (IEC): doză test captopril (Lopirin®) 6,25 mg oral sau enalapril (Xanef®) 1,25 mg i.v., apoi preparate cu timp de acţiune mai îndelungat: lisinopril (Acerbon®) sau quinapril (Accupro®) 10 –20 mg /zi
  - *sedare uşoară şi eventual terapia durerii*: 2,5 până la 5 mg dihydrobenzperidol (DHB®; în plus β-blocante şi cu efect antiemetic), apoi morfină (MSI®) 5-10 mg i.v.
  - *în edem pulmonar*: furosemid (Lasix®) 20-40 mg i.v. (controlul potasiului)
  - *în afecţiuni coronariene fără insuficienţă cardiacă stângă*: betablocanţi, de ex. metoprolol (Beloc®) 1-2 fiole (= 5-10 mg) i.v. până la puls < 70/minut (nepresol este contraindicat în acest caz din cauza tahicardiei !)

2.27.3.6. *Tulburări de ritm cardiac*

Etiologie

- afecţiuni coronariene, hipoxie (de ex. edem pulmonar, pneumonie etc.)
- **toxic**: digitală, barbiturice, antidepresive, alcool, teofilină
- altele: hipertireoză, tulburări electrolitice, hipertensiune, infecţii

Diagnostic suplimentar

- **EKG**: monitorizare EKG; la nevoie EKG de lungă durată
- nivel de digitală, electroliţi; eventual radiografie toracică, ecocardiografie

Terapia tulburărilor de ritm de tip bradicardie

- **atropină** 1 -2 fiole = 0,5 – 1 mg i.v. de mai multe ori pe zi sau ipatropiumbromid (Itrop®) 1-2 tbl. p.o. (timp de acţiune mai lung) sau orciprenalin (Alupent®) 1 fiolă= 0,5 mg lent i.v. sau 1 tbl. = 10 mg p.o.
  - *dacă nu are succes şi hipotensiunea este în creştere*: în tulburări de ritm reversibile pacemaker temporar (1-2 săptămâni), în caz contrar pacemaker permanent

Terapia tulburărilor de ritm tahicardice

- **toate formele**: K^+ şi Mg^{++} valori spre limite superioare
- **tahicardia sinusală şi extrasistolia supraventriculară**: sedare (de ex. 10 mg diazepam), aport de lichide, eventual β-blocante
- **tahicardie supraventriculară prin reintrare**: terapie rapidă deoarece frecvenţele până la 200/minut cu hipotensiune → pericol de ischemie cerebrală sau cardiacă
  - *Terapie în trepte:* încercare cu manevra Valsalva → masaj carotidian → adenosin (Adrekar®) 6-12 mg foarte rapid i.v. → ajmalin (Gilurytmal®) 50 mg 1-2 fiole
- **sindrom-WPW**: ajmalin (Gilurytmal®) 1-2 fiole: la nevoie mai târziu ablaţie chirurgicală
- **fibrilaţie auriculară(FA)**: necesitatea intervenţiei (încercare de cardioversie sub heparinizare completă), dacă FA este instalată recent şi are efecte hemodinamice negative
  - *terapie acută*: heparinizare completă şi suplimentar în funcţie de situaţie:
    - FA nou apărută sau pacient hemodinamic instabil: se tinde către cardioversie (medicamentoasă/electrică)
    - durata FA neclară sau pacient hemodinamic stabil: scăderea frecvenţei la < 100/minut cu sotalol (Sotalex mite®) sau digitalizare sau verapamil (Isoptin®) (aceste medicamente nu se vor combina i.v. !)
  - *Terapie de durată:*
    - caz de semne de insuficienţă cardiacă: digitalizare orală
    - afecţiuni coronariene fără decompensare cardiacă stângă: sotalol (Sotalex mite®) 2 x 1 tbl. p.o.
- **flutter auricular**: terapie ca la fibrilaţia auriculară

- ➢ *conducere 1:1*. Puls adesea în jur de 240/minut = urgenţă absolută
- ➢ *conducere 2:1* cu bloc 1:1 – tahicardie = urgenţă relativă
- ➢ *conducere de grad înalt* (regulat, stabil hemodinamic): suprastimulare electrică a atriului în următoarele ore

- **extrasistolie ventriculară**: necesitatea intervenţiei la pacienţii instabili clinic (reanimare, criză AP, infarct, extrasistole LOWN IV/V, insuficienţă cardiacă) şi la prelungire-QT în EKG de repaus
  - ➢ *terapie în trepte*: β-blocanţi, de ex. sotalol (Sotalex®) →lidocain (Xylocain®) 1 fiolă i.v. (în caz de răspuns pozitiv perfuzor până la 2 g/zi)
- **tahicardie ventriculară**= urgenţă: încercare imediată de cardioversie cu 1 fiolă Ajmalin (Gilurytmal®) sau sotalol (Sotalex®), în caz contrar cardioversie electrică
- **fibrilaţie/flutter ventricular**: reanimare imediată şi defibrilaţie, 1-2 fiole lidocain (Xylocain®); în caz de recidive la nevoie implantarea unui pacemaker antitahicardic cu defibrilator

2.27.3.7. *Insuficienţa renală acută*

Etiologie

- **prerenal**:
  - ➢ *hipovolemie*: hemoragie, vomă, ileus, diaree, febră, disfagie
  - ➢ *cardiac*: reducerea perfuziei prin infarct, aritmii, şoc, embolie pulmonară
  - ➢ *liză-celulară*: hemoliză, rabdomioliză, liză tumorală cu hiperuricemie
- **intrarenal**: infecţios (sepsis, peritonită, endocardită, pneumonie), inflamator (colagenoze, vasculite cu glomerulonefrită), medicamente (phenacetin, antiflogistice, sulfonamide, aminoglicozide, platină, alopurinol, antiacide, cefalosporine, diuretice etc.), chimicale (substanţe de contrast, metale grele, fenol, insecticide, CO)
- **postrenal**: retenţie de urină cu hidronefroză (litiază urinară, hipertrofie de prostată, tumori) perforaţie gastrointestinală, leziuni de con şi coadă de cal la nivel medular

Clasificarea stadiilor clinice

- **I (lezare iniţială)**: oligurie incipientă
- **II (Oligo-anurie)**: sub 500 ml urină/zi, prin leziuni tubulare hiperkaliemie, acidoză şi izostenurie; uremie cu excitabilitate neuromusculară crescută, hiperreflexie, apatie până la comă, astenie, edem cerebral, crize epileptice
- **III (poliurie)**: cantitate de urină peste > 10 l/zi, lipsa capacităţii de concentrare
- **IV (stadiu de refacere şi convalescenţă)**

Diagnostic suplimentar

- **supraveghere** (→ p. 360): greutate, presiune venoasă, presiune arterială şi puls, bilanţul lichidelor, edeme
- **căi urinare**: durere la percuţia zonei renale, palparea vezicii şi prostatei
- **urină**: (infecţii ale căilor urinare, greutate specifică, proteinurie): sediment urinar (cilindri granulari/celulari ca indicaţie a lezării parenchimului), Na^+, K^+, substanţe urinare şi osmolaritate în 10 ml urină (vezi mai jos): la nevoie urină de 24 h pentru clearance, albumine, examinare toxicologică
- **sânge/ser**: acid uric, electroliţi, gaze în sânge, PCR/VSH
- **EKG**: cardiomiopatie hipertensivă, infarct, aritmie, pericardită, hiperkaliemie
- **radiografie toracică**: edem pulmonar, hematom pleuro-pericardic, depistarea focarelor de infecţie
- **sonografie**: rinichi mare, rinichi mic cirotic, chisturi, nefrom, retenţie de urină, nefrolitiază, hemoragie renală după traumatism
- **invaziv**: cistoscopie, pielografie retrogradă, puncţie renală

Terapie

- **insuficienţă renală de cauză prerenală**: îmbunătăţirea perfuziei renale: presiune arterială şi presiune venoasă cresc (aport de volum, dopamina 200 mg/zi, la nevoie digitală; în sindrom de liză şi diureză încă prezentă, alcalinizarea urinei (de ex. Uralyt-U® 3 x 1 linguriţe măsură) şi terapie lichidiană (+ la nevoie Lasix)
- **insuficienţă renală de cauză intrarenală**: înlăturarea/adaptarea dozei substanţelor nefrotoxice, clarificarea şi tratarea afecţiunilor de bază (vezi mai sus) scăderea potasiului (vezi mai jos); la anurie se va administra numai max. 1 l lichid/zi (de ex. 500 ml glucoză 70% + 500 ml Neprotect 10% prin cateter venos); în timpul evacuării cantităţilor de lichide prin poliurie + 500 (până la 1000) ml aportaţi suplimentar
  - ➢ *indicaţie pentru dializă*: creşterea rapidă a ureei peste 200 mg/dl sau cu toată alimentaţia înalt calorică potasiul nu este > 6 mmol/l; funcţie de simptomele clinice (uremie) la nevoie şi mai devreme, în special în edem pulmonar cu dispnee în ciuda a max. 2 g Lasix®/zi
- **insuficienţă renală de cauză postrenală**: cateter permanent intravezical, cu urmărirea evacuării urinei; la nevoie consult urologic

2.27.3.8. *Tulburării electrolitice*

Hiperkaliemie

- **cauze**: aport extern excesiv (de ex. fructe în caz de insuficienţă renală), evacuare diminuată de K^+ (blocaj renal acut, catabolism, IEC, Triamteren, boala Addison, Aldactonă), eliberare internă (acidoză, comă diabetică, intoxicaţie digitalică, mioliză, hemoliză, liză tumorală, boala Gamstorp)

- **tablou clinic**: parestezii, pareze extinse, confuzie, comă, tulburări auditive şi gustative, frisoane, bradicardie, aritmie, hipotonie
- **terapie**: scăderea K^+ prin
  - *echilibrarea unei acidoze* metabolice cu bicarbonat (nu în cazul cetoacidozei); dacă baze în exces: pentru cantitatea perfuzabilă = BE negativ x 0,3 x kg corp
  - *glucoză* 500 ml 20% cu 20 UI insulină timp de 2 ore
  - *schimbător de ioni* (pulbere-CPS, resonium A) p.o.
  - inducerea diareei (Lactuloză, Sorbitol, Manitol), diureză forţată (Lasix + perfuzii NaCl), β - mimetice inhalatorii
  - *ultima terapie*: dializă

Hipokaliemie

- **cauze**: vomă, diaree, abuz de laxative, fistule gastrointestinale, tubulopatie renală (sindrom Bartter), diuretice, poliurie, alcoolism, boala Conn, hiperaldosteronism secundar în caz de ciroză hepatică, insuficienţă cardiacă, boala Cushing, corticoterapie, alcaloză, scăderea glicemiei în cazul terapiei diabetului, β-mimetice
- **tablou clinic**:
  - *neurologic*: apatie, confuzie, nelinişte, parestezii, pareze moderate, eventual comă
  - *generale:* anorexie, constipaţie până la ileus, hipotonie, hipoventilaţie (prin alcaloză metabolică → retenţie CO_2 compensatorie), aritmie, poliurie (prin rezistenţă ADH), isostenurie, necroze tubulare
- **terapie**:
  - *ATENŢIE*: la echilibrarea acidozei, scădere-BZ şi pierdere de lichide se ia în consideraţie totdeauna hipokaliemia → se controlează frecvent şi se substituie din timp
  - *formă uşoară* (K^+> 2,5 mmol/l): alimentare cu fructe şi tratamentul afecţiunilor de bază, substituenţi orali de kaliu (2-3 x 40 mval/zi)
  - *formă gravă*: (K^+< 2,5 mmol/l): 10 mval/oră i.v. prin cateter venos central
  - *în caz de hiperaldosteronism secundar*: sprinolacton (Aldactone®)

Hipernatriemie

- **cauze**:
  - *deshidratare hipertonă*: poliurie cu pierdere de lichid hipoton (sărac în Na^+) în faza de refacere după blocaj renal sau la hipercalcemie, în diabet insipid, diabet zaharat, febră, transpiraţie puternică, vomă, diaree, deshidratare, tulburări de deglutiţie, diureză forţată (osmotică), alimentare prin sondă, dializă peritoneală
  - *hiperhidratare hipertonă*: boala Conn, boala Cushing; administrare de cortizon, bicarbonat de Na^+, fosfomicin (Fosfocin®), albumină umană
- **diagnostic**
  - presiune venoasă scăzută → hipovolemie:
  - osmolaritatea urinei > 800 mosm/kg: pierdere extrarenală de lichid
  - osmolaritatea urinei < 800 mosm/kg: pierdere renală de apă
    - creşterea osmolalităţii urinei după administrare de ADH (Minirin®): diabet insipid central
    - nici o creştere a osmolarităţii urinei după administrare de ADH: diabet insipid nefrogen sau diabet zaharat
  - presiune venoasă mărită → hipervolemie
- **tablou clinic**: febră, sete, uscăciunea gurii, dificultăţi de vorbire şi deglutiţie, astenie, deshidratare, tahicardie, hipotonie, vomă; vertij, rigiditate, crampe musculare, ataxie, opsoclonus, crize epileptice, delir, comă
- **terapia deshidratării hipertone**:
  - *aport de glucoză* 5%, cantitate în litri = (Na în ser – 142)/142 x kg corp x 0,6; la hipernatriemie gravă de la >160 mmol/l iniţial şi NaCl 0,9%
  - *ATENŢIE:* echilibrare lentă de Na^+ (< 0,5 mmol/oră) din cauza pericolului mielinolizei pontine
- **terapia hiperhidratării hipertone**: administrare de furosemid (Lasix®) şi spironolactonă (Aldactone®)

Hiponatriemie

- **cauze/diagnostic**: precizarea osmolarităţii în ser, a presiunii venoase şi a Na^+ în urină(< 20 mmol/l) → extrarenal, > 20 mmol/l → cauze renale
  - *hiperosmolar* (>285 mosmol/kg corp): perfuzie de manitol, hiperglicemie
  - *isoosmolar* (280-285 mosmol/kg corp): pseudohiponatriemie prin colesterol mărit şi ParaProteine
  - *hipoosmolar* (<280 mosmol/kg corp):
    - presiune venoasă normală: lipsă de cortizon, hipotireoză, SIADH, antiflogistice nonsteroidale
    - presiune venoasă scăzută: lipsă de volum; U-Na^+ <20: diaree, vomă, febră, arsuri, peritonită, traume; U-Na^+>20: diuretice, lipsă de aldosteron, nefrită
    - presiune venoasă mărită: edeme; U-Na^+<20: insuficienţă cardiacă, ciroză hepatică, sindrom nefrotic; U-Na^+>20: insuficienţă renală

- **tablou clinic** în funcţie de formă:
  - ➢ *în general:*
    - o la pierdere de lichide (presiune venoasă scăzută): hipotonie, deshidratare, tahicardie
    - o în caz de retenţie de lichide (presiune venoasă mare): edeme, insuficienţă cardiacă
  - ➢ *neurologic* (→ encefalopatie hiponatrie mică [p. 219]): crize epileptice, delir, tulburarea conştienţei, deficite focale
- **terapie** în funcţie de cauze: în boala Addison, respectiv hipotireoză substituenţi hormonali, în SIADH limitarea lichidelor în cazul deficitelor de volum substituţia lichidelor cu conţinut de Na^+, în caz de hiperhidratare administrare de diuretice

2.27.3.9. *Hemoragia gastrointestinală*

Etiologie şi localizare

- **hemoragie GI superioară**(90%): 50% ulcer acut, 25% varice, 25% reflux, sindrom-Mallory-Weis, tumori, gastrită hemoragică
- **hemoragie GI inferioară**(10%): hemoroizi, polipi, carcinoame, colite, diverticuli

Tablou clinic: şoc (transpiraţie rece, tahicardie, scăderea presiunii sangvine), scăderea-Hb (< 10 g/dl), hematemeză, melenă

Terapia în cazul hemoragiei uşoare: renunţarea la noxe (de ex. ASS, Cortizon, fumat), control la intervale scurte a Hb şi a presiunii sangvine, pregătirea de sînge conservat, diagnosticare rapidă în cazul lipsei ameliorării

- ➢ *în caz de confirmare de Helicobacter*: terapie de eradicare timp de 2 săptămâni cu omeprazol (Antra®) 2 x 20 mg şi clarithromycin (Klacid®) 2 x 250 mg şi amoxicilin (Clamoxyl®) 2 x 1 g/zi

Terapie în cazul hemoragiilor grave

- **stabilizarea circulaţiei**: minim 2 căi de acces venoase mari, administrare de soluţii coloidale (de ex. albumină umană 5% 500 ml), soluţii cu electroliţi (ATENŢIE: efect de diluţie cu scăderea Hb); la Hb < 8 g/dl, respectiv şoc, transfuzie rapidă de sânge (şi la nevoie plasmă proaspătă congelată, FFP)
- **gastroscopie de urgenţă** la nevoie cu sclerozare/adezivi de fibrină, dacă nu este suficient, operaţie de urgenţă
- **inhibitor de pompă de protoni**, de ex. omeprazol (Antra®) 1 fiolă per perfuzie, eventual triplă terapie de eradicare în caz de confirmare Helicobacter-pilori
- **în ciroza hepatică**: pericol de creştere a amoniacului prin pasaj din intestin în sânge → evacuare (lactuloză, clismă) şi neomicină (de ex. Humatin® cps.)

2.27.3.10. *Sepsis*

Diagnostic suplimentar

- **căutarea focarului**: radiografie toracică, ecografie abdominală, sumar de urină, examen stomatologic, consult ORL: prelevare de secreţie traheală, urină, culturi de sânge, LCR, frotiu
- **laborator**: valori de rutină, inclusiv hemogramă şi PCR, suplimentar gazele din sângele arterial şi lactat (acidoză lactică), statusul coagulării şi dimeri de fibrină (consum)

Terapie

- **aport de O_2**, eventual intubare (regulă empirică: cel tîrziu dacă la 15 l O_2 prin mască pO_2< 55 mm Hg şi pCO_2 > 55 mm Hg, la pacient instabil); în SDRA respiraţie PEEP şi restricţie de lichide
- **aport de volum**: dacă cardiopulmonar este stabil, până la > 5 l/zi
- **catecolamine**: dopamină 3 µg/kg corp/minut (cel mai frecvent 200-300 mg/zi), în instabilitate circulatorie putând creşte de 5 ori
  - ➢ *dacă nu este suficient* → arterenol şi dobutrex
  - ➢ *în cazul prezenţei suplimentare a afecţiunilor coronariene sau pneumoniei sau insuficienţei renale* → monitorizare prin cateter în artera pulmonară
- **asanarea chirurgicală a focarelor/drenaj**, dacă este posibil, respectiv necesar
- **antibiotice**: iniţial spectru larg (alegerea în funcţie de localizarea infecţiei şi a germenului posibil), apoi după antibiogramă
- **terapia complicaţiilor**:
  - ➢ *coagulare intravasculară diseminată(CID):* profilaxie şi asanarea hemoragiilor (antiacide, perforaţii), heparină doze mici 5000 UI/zi, substituţie de factori coagulanţi (dependent de laborator şi clinică: AT III (Kybernin®) 4 x 500 UI/zi, plasmă proaspătă congelată 4 pungi sau 6 unităţi/zi, trombocitele având valorile < 20000 / dl şi hemoragii)
  - ➢ *insuficienţă renală de cele mai multe ori prerenală*: încărcare hidrică, dopamină, renunţarea la substanţe nefrotoxice; hemodializă în caz de anurie persistentă, uree în creştere peste 200, potasiu (K) > 6 mmol/l după echilibrarea acidozei, în caz de edem pulmonar/uremie refractare la tratament

2.27.4. Management medical intensiv

2.27.4.1. *Supraveghere*

Monitorizare neurologică-clinică/electrofiziologică → comă (p. 360)

Monitorizare cardiovasculară

- **EKG**: EKG la externare (chiar dacă d.p.d.v. cardiac nu sunt suferințe), pe cât posibil monitorizare EKG permanentă
- **măsurarea automată a presiunii sangvine** (tehnici non invazive), cel puțin la fiecare oră
  - ➢ *în caz de instabilitate circulatorie*: măsurarea tensiunii arteriale noninvaziv la 5-10 minute, apoi și prin abord arterial
  - ➢ *în caz de terapie cu catecolamine*, instabilitate pulmonară și insuficiență renală secundară sau sepsis ori edem cerebral grav: cateter în artera pulmonară
  - ➢ *în caz de angină pectorală*: la 6 ore enzimele cardiace, PTT și EKG

Monitorizare pulmonară

- **aspect clinic**: gravitatea tahipneei/ortopneei, cianoză, tuse/expectorație, de mai multe ori rezultatul percuției/ascultației
- **radiografie toracică** (culcat): inițial (de cele mai multe ori imediat după așezarea cateterului venos), în pneumonie severă/decompensare cardiacă/respirație artificială zilnic; în caz de rezultate neclare la nevoie CT toracic, bronhoscopie, puncție
- **gaze din sânge venos/capilar/arterial** 1 x zilnic și fără probleme pulmonare clinic recunoscute (→ recunoaștere timpurie a unei retenții de CO_2, perturbări acido-bazice)
  - ➢ *în caz de insuficiență respiratorie gravă sau respirație artificială*: analiza arterială a gazelor din sânge (buletin Aastrup) la 1-2 ore, în plus acces arterial – A. radială sau la pacienți comatoși – A. femurală

Alte tipuri de monitorizare

- **controlul infecțiilor**: zilnic hemogramă, minim 1 x / săptămână hemogramă diferențială
  - ➢ *în infecții grave*: zilnic PCR, eventual 1 x / săptămână, alte proteine de fază acută ca fibrinogen, globuline, haptoglobin etc. sau VSH
  - ➢ *în caz de sepsis*: coagulare (CID), lactat, gaze în sângele arterial, dimeri de fibrină, electroliți, creatinină, uree
  - ➢ *la scăderea-Hb*: parametrii hemolizei (reticulocite, LDH, K^+, haptoglobin, bilirubină), hemocultură, Urin-Stix (hematurie), teste de retenție, hemogramă
  - ➢ *în tromboze*: statusul coagulării cu timp Quick, PTT, fibrinogen, AT III, proteinele C și S (înainte de administrare de marcumar), dimere, rezistență-APC, anticorpi fosfolipidici (→ p. 75)
- **bilanțul lichidelor**: minim zilnic; alternativ la pacienți mobili: cântărire zilnică
  - ➢ *în caz de incontinență urinară comă, ventilație mecanică, insuficiență renală*: cateter permanent vezical și bilanț minim la 12 ore, precum și măsurare UVD; scopul: valoarea normală +5 (± 2) cm H_2O
  - ➢ *în caz de insuficiență renală*: zilnic valorile de retenție, Na^+, K^+, osmolalitatea-urinei și 1 x / săptămână uree, Urin-Stix și sediment; sonografie a rinichilor
  - ➢ *în caz de insuficiență cardiacă gravă și pneumonie care necesită ventilație mecanică*: pe cât posibil mai puține lichide; dacă SNC permite, diureză cu Lasix®, până la începerea oliguriei sau creșterea ușoară a creatininei sau scăderea Na^+ din urină până la < 50 mval/l sau presiune venoasă aproape de 0 (la semne de hipovolemie respectiv insuficiență renală prerenală periculoasă, se restrânge puțin diureza, respectiv se crește administrarea de lichide)

2.27.4.2. *Respirația artificială*

Etiologia insuficiențelor respiratorii

- **perturbări ale funcției de pompă** (tulburări centrale de respirație, tulburări neurologice periferice și musculare)
- **perturbări ale schimbului de gaz** (edem pulmonar [și neurogen]), aspirație, pneumonii, astm, fibroză pulmonară)
- **perturbări ale perfuziei** (embolii pulmonare, șunt)
- **tulburări complexe** (hemopneumotorax, hematom pleural)

Forme de ventilație mecanică

- **volum-controlat** (convențional): diferite moduri de ventilație, în funcție de profunzimea comei, respectiv de sedare de la respirația pur mecanică (*Intermitent Positive Pressure Ventilation* IPPV) la respirația temporar asistată (*Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation* SIMV, formă complexă de respirație mecanică și respirație spontană) până la respirația spontană asistată (*Assited Spontaneous Breathing* ASB, respectiv *Continous Positive Airway Pressure* CPAP)
- **presiune-controlată** (BIPAP): suprapresiunea aparatului de respirat și subpresiunea musculaturii respiratorii conduc la o deplasare a volumului; respirație liberă în orice moment, fără mod de respirație artificială individuală, numai 2 niveluri CPAP variabile; în principiu mereu folosibile, cu precădere în cazul pierderii obișnuinței de a respira

- *Supraveghere*
  - **clinic**: tahipnee, neliniște, cianoză, transpirații, turgescențe jugulare, respectiv presiune venoasă crescută, ritm de galop, eventual șoc
  - **gaze din sîngele arterial**: la pacienți cu ventilație mecanică 6-12 x zilnic (valori prescrise: pO_2> 80 mm Hg, pCO_2 în jur de 40 mm Hg), în plus se montează cateter arterial (în A. radială sau A. femurală); concomitent controlul de K, Na și glucoză
  - **pulsoximetru**: saturația în oxigen pe cât posibil se menține peste 95%
  - **depășirea limitelor prescrise la aparatul de ventilație**, de ex. volumele de respirație pe minut, frecvență maximă de respirație
  - **control – radiografie toracică** sub ventilație de 3-6 ori/săptămână
  - **bronhoscopie / traheostoma**: aspirație într-un punct fix, lavaj

2.27.4.3. *Alimentare*

Principii

- **sonda gastrică** se va prefera în principiu din cauza complicațiilor, dar în caz de somnolență, tulburări de deglutiție, pericol de aspirare, probleme gastrointestinale și situație neclară d.p.d.v. neurologic → alimentare în primele zile parenterală
- **cateterul central venos** (CCV) se va monta din timp, durata maximă de păstrare 10-14 zile (→ sepsis de cateter)
- **durata fazelor numite mai jos**: 1 zi până la 1 săptămână, cel mai frecvent câte 3 zile; în funcție de starea generală și prognostic variație individuală

Faza 1: alimentare parenterală

- **program standard**: 2 x 500 ml glucoză 40% + 2 x 500 ml aminoacizi 10% + 250 ml Intralipid 20% = 1750 ml = 2300 kcal; suplimentar: electroliți, vitamine, insulină
  - ➢ *la ischemie cerebrală*: în prima zi fără glucoză
  - ➢ *la diabet*: Kaloplasmal® 1 l (eventual *Alt Insulin Perfusor* 50 IE)
  - ➢ *în insuficiență renală*: nephrosteril® 0,5 l
  - ➢ *în insuficiență hepatică*: amino-hepa® 0,5 l
- **bilanț de lichide**: → **p. 361**
- **vitamine**: 1 fiolă Cemevit® ca perfuzie de scurtă durată (sensibil la lumină) în 100 ml soluție-glucoză 5% sau 0,9% soluție NaCl
  - ➢ *la alimentare pe termen lung i.v.*: Spurenelemente (Addel N®) 1 fiolă/săptămână; în soluție de grăsime 1 fiolă Vitalipid® sau Vitamina K (Konakion®)
- **alte adaosuri**: insulină minim 10 UI/100 g glucoză (profilul glicemiei); în caz de rinichi intact, suplimentar 40 ml Kalium-Phosphat (și KCl); reglarea valorilor K^+ și Mg^{++} spre valori normale superioare (tulburări de ritm)
  - ➢ *ATENȚIE! refeeding*-hipofosfatemie (→ p. 220) la substituție de hidrați de carbon fără substituție de fosfat → polineuropatie, psihosindrom organic
- **evacuare**: în caz de deglutiție posibilă → administrare orală de propulsin® 3 x 10 ml și/sau Eugalac® 3 x 20 ml, în caz contrar se montează sondă gastrică; eventual suplimentar clismă, Depuran®-Sup., Panthenol® 2 fiole; dacă nu este suficient: ceruletid (Takus®) 1 fiolă(40 µg) s.c.; terapie maximală: perfuzoare Takus 3 fiole/50 ml timp de 3 ore (sau NaCl) alternativ cu prostaglandin F2a (Minprostin®) 3 fiole/50 ml în 3 ore

Faza 2: schimbarea alimentării

- **ipoteze**: pacientul are tranzit normal, zgomote intestinale prezente, fără reflux, pericol mic de aspirație, eventual deglutiție posibilă
- **administrare de lichide:** ATENȚIE oral, respectiv prin sondă gastrică, de ex. 250 ml ceai în porții mici în șezut, încă fără calorii orale; apoi lichide lent (de ex. în jur de 250 ml/zi) creștere progresivă, întrerupere în caz de vomă; se administrează mai întâi prin sondă gastrică
- **reducerea în paralel a aportului i.v. de lichide** în caz de aport constant de calorii (de ex. începând de la 1/2 l aliment prin sondă se scad o soluție de glucoză și una de aminoacizi
- **control**: glicemie, K^+, uree, amilaze, lipaze, bilanț
- ATENȚIE! în diabet, ciroză hepatică și insuficiență renală max. 1-1,5 l alimentație prin sondă

Faza 3: alimentare completă de protejare: oral (în caz de deglutiție prezentă) sau prin sondă gastrică; eventual pregătirea instalării unui GEP (vezi mai jos), dacă nu se așteaptă o ameliorare neurologică

- **GEP = gastrotomie endoscopică percutană**:
  - ➢ *pregătire*: cu o seară înainte se lasă pacientul nemâncat și pe cât posibil se întrerupe heparina
  - ➢ *după montarea GEP*: partea superioară a corpului se ridică la 30°. Primele lichide abia seara; se crește hrana în mod treptat (regulă empirică: zilnic 1/2 l de aliment prin sondă mai mult), aplicație în porții mici, de ex. la 3 ore în timpul zilei
  - ➢ *îngrijire*: schimbarea mai frecventă a pansamentului și dezinfecție, în primele 2 săptămâni atenție la dislocare/infecție locală

3. METODE DE DIAGNOSTIC

3.1. EEG

W. Berger (versiune medicală de D. Baltag)

3.1.0.1. *Baze fiziologice*

Generatori Activitatea cerebrală înregistrată prin metoda electroencefalografică este reprezentată de potențialele postsinaptice excitatoare și inhibitoare ale corpilor celulari și dendritelor mari ale celulelor piramidale.

Benzi de frecvență

- unde alfa: 8-13 Hz
- unde beta: 14-40 Hz
- unde teta: 4-7 Hz
- unde delta: 0,5-3,5 Hz

3.1.0.2. *Tehnica*

Înregistrare

Definiții:

- *constanta de timp*: timpul în care o tensiune atașată U coboară la valoarea U/e (e = 2,718• este numărul lui Euler; logaritmii aferenți se numesc logaritmi naturali; în loc de $log_e a$ se scrie *ln a*)
- *frecvența limită*: frecvența la care sensibilitatea măsoară 70,7% din valoarea naturală=1/(2×π×constanta de timp)
- **reglaje obișnuite în poligrafie:**

	Amplificare, μV/cm	t, s	Frecvențe limită ale filtrului
EEG	70	0,3	0,53-70
EOG	200	1,6	0,1-70
EMG	200	0,01	16-300
EKG	1000	1,6	0,1-70

(t = constanta de timp)

- **alți parametri:** Rezistența electrozilor trebuie să fie inferioară valorii de 5 kΩ; rezistențele mai mari vor da artefacte; viteza de derulare a hârtiei este de 3 cm/s

Poziționarea electrozilor Plasarea electrozilor se face după sistemul internațional 10-20 (figura 14)

Derivații

- derivația definește ansamblul format de un cuplu de electrozi conectat la un sistem de amplificare
- derivația unipolară utilizează un electrod comun, de referință, inactiv, plasat în afara scalpului (pe lobul urechii, regiunea mentonieră etc.). Electrodul activ plasat este tot pe scalp. Montajul realizează o distanță mare între electrodul inactiv și cei activi și se utilizează pentru explorarea activității electrice din structurile profunde ale creierului
- derivația bipolară înregistrează diferențele de potențial dintre perechile de electrozi plasați pe scalp. Variațiile sincrone de potențiale ale ambilor electrozi nu sunt înregistrate ori sunt înregistrate cu amplitudine scăzută
- înregistrarea de tip focar permite evidențierea potențialelor și a gradientelor de potențial a focarelor primare din punctul studiat, prin diminuarea influenței acestora în jurul punctului de înregistrare luat în considerare. Se reduc influențele între înregistrările alăturate în comparație cu tehnicile monopolare / bipolare
- în diagnosticul prechirurgical al epilepsiei se folosesc derivații speciale (foramen ovale, sfenoidale, electrozi de profunzime, derivații corticale)

Înregistrarea EEG

- un examen EEG minuțios presupune efectuarea mai multor înregistrări, utilizând derivații unipolare (față de urechea ipsilaterală, respectiv urechea stângă/dreaptă), dipolare în montaje longitudinale sau transversale, derivații de tip focar, astfel că durata investigației nu va fi mai scurtă de 20 de minute
- activarea prin hiperpnee se face prin hiperventilație timp de 3 minute. Se fac înregistrări înainte, în timpul și după încetarea acesteia. Se notează timpul de revenire la traseul anterior hiperpneei. Dacă normalizarea traseului se face după > 2 minute se va acorda o semnificație patologică anomaliilor evocate de hiperpnee
- analiza completă a unui traseu EEG se face prin descrierea următoarelor caracteristici: frecvență, amplitudine, grafoelemente, localizare, reactivitate, simetrie și sincronicitate

Constatări:

- **se descriu** următoarele caracteristici: frecvențe, amplitudini, elemente grafice, localizare, reactivitate, simetrie (amplitudine, frecvență), sincronizări (unde, paroxisme de descărcare)

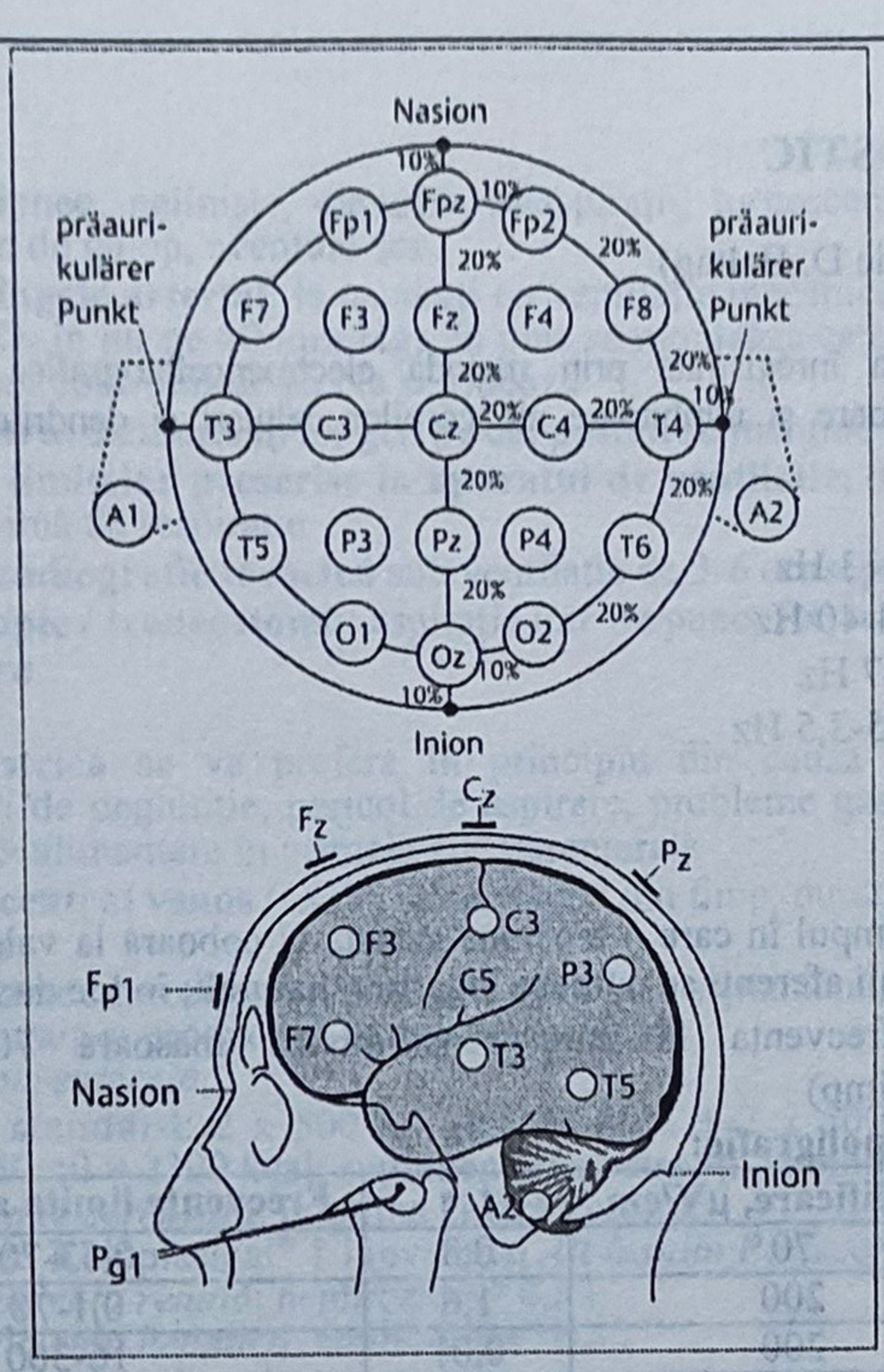

Fig. 14. Poziţiile electrozilor în conformitate cu sistemul internaţional 10-20

- indicaţiile clinice despre boală sunt necesare pentru interpretarea EEG deoarece:
  - ➢ acuitatea schimbărilor clinice şi de laborator în momentul înregistrării este esenţială
  - ➢ modificările lente ale parametrilor hepatici şi renali se reflectă altfel decât cele acute

3.1.0.3. *EEG la persoanele sănătoase*

Tipuri de EEG

- tipul alfa se caracterizează prin preponderenţa undelor alfa, apare bine exprimat în derivaţiile parieto-occipitale şi se blochează la deschiderea ochilor. Amplitudinea este cuprinsă între 40 şi 100 μV, frecvenţa este cuprinsă între 8-13 c/s, diferenţa interemisferică a amplitudinii este de până la 30%
- tipul beta se caracterizează prin preponderenţa undelor beta, apare bine exprimat în derivaţiile fronto-parietale, se blochează la stimuli proprioceptivi (strângerea pumnului), amplitudinea este cuprinsă între 5-30 μV, frecvenţa este cuprinsă între 14-30 c/s
- traseul aplatizat se înscrie numai după închiderea ochilor şi se caracterizează prin grupe scurte de activitate alfa şi beta
- varianta cu ritmul de bază 4-5 c/s: în condiţii de relaxare se înregistrează un ritm alfa cu frecvenţa de 4-5 c/s, bine exprimat în derivaţiile occipitale şi temporale şi blocat de excitaţiile senzoriale
- EEG neregulat: ritm α de bază cu frecvenţe variabile de la variant lent, 2-3 c/s, la frecvenţe intermediare în derivaţiile temporale

Formaţiuni fiziologice

În stare de veghe

- ritmul alfa este preponderent occipital şi se blochează la deschiderea ochilor
- undele lambda sunt unde monofazice pozitive abrupte cu amplitudinea sub 50 μV, cu predominanţă occipitală şi în relaţie cu mişcările oculare
- ritmul μ are aspect de arcade, 7-11 c/s, amplitudine sub 50 μV, localizat central şi este blocat la reprezentarea mişcării sau executarea ei (strângerea pumnului)

În somn

- fusuri de somn, cu reprezentarea maximă în apropierea vertexului, 14 c/s şi amplitudine de 50 μV
- undele de vertex caracterizează stadiile B-C ale somnului; sunt unde abrupte cu o primă deflexiune negativă

- complexele K caracterizează stadiile C-E ale somnului, cu apariţie spontană sau ca răspuns la excitaţii, apărând preponderent la vertex. Sunt unde lente şi ample (în jur de 200 μV), formate dintr-o deflexiune lentă pozitivă, urmată de o undă lentă bifazică pe a cărei pantă descendentă se înscriu fusuri de somn

Metodele de provocare cele mai utilizate sunt:

- hiperventilaţia – determină hipercapnie şi alcaloză prin pierderea de CO_2 în cursul hiperpneei, generând vasoconstricţie centrală cu hipoxie; hiperventilaţia poate determina modificări fiziologice, funcţionale şi patologice
- fotostimularea (stimularea luminoasă intermitentă – SLI) – utilizează stimuli luminoşi de scurtă durată emişi cu frecvenţa de 1-30 flash/s
- activarea prin somn – utilizează somnul fiziologic, somnul indus şi deprivarea de somn şi se bazează pe ideea că somnul reprezintă o condiţie favorabilă pentru manifestări epileptice

Stadiile somnului după Looms/Kugler

Stadiul	EEG spontan	EEG activat
A	scade incidenţa şi frecvenţa undelor alfa tendinţă la aplatizarea traseului	activare paradoxală la deschiderea ochilor
B	ritm teta de mică amplitudine predominant frontal	unde ascuţite de vertex
C	activitate teta intricată cu fusuri de somn	complexe K
D	activitate delta intricată cu fusuri de somn	complexe K largi
E	activitate delta continuă	-
REM	ritm rapid de mică amplitudine artefacte datorate mişcării ochilor	unde ascuţite de vertex

Influenţe fiziologice Vârsta are un rol important în realizarea configuraţiei EEG. La naştere se înregistrează o activitate delta de mică amplitudine. Amplitudinea activităţii delta atinge valoarea maximă în jurul vârstei de 1-2 ani, după care incidenţa ritmului delta scade în favoarea ritmului teta. Activitatea alfa începe să apară la 5-6 ani, iar după vârsta de 14 ani traseele sunt similare cu ale adulţilor. Răspunsul la hiperventilaţie se caracterizează prin activitate delta hipersincronă. Traseul EEG la adult se caracterizează prin activitate alfa în derivaţiile posterioare, activitate beta în derivaţiile anterioare, ritm teta în proporţie redusă în derivaţiile temporale şi stabilitate la hiperpnee. La vârstnici scade incidenţa ritmului alfa şi creşte incidenţa ritmului teta.

3.1.0.4. *EEG patologic*

Anomalii difuze (figura 15)

Tip	Morfologie EEG	Corelaţii clinice
Anomalii uşoare	activitate alfa lentă, 7,5-8,5 c/s, intricată cu activitate teta (figura 15.c)	eventual sindrom psihoorganic
Anomalii de gravitate medie	activitate teta, 4-7 c/s, intricată cu unde delta în derivaţiile frontale şi temporale (figura 15.d)	somnolenţă
Anomalii grave	activitate delta intricată cu frecvenţe rapide	comă
Disritmie difuză	variaţii de frecvenţă a ritmului alfa, unde teta şi delta	corelaţii nespecifice • migrenă • insuficienţă renală • boli infecţioase

Influenţa tulburărilor metabolice asupra EEG

Gazele din sânge

- saturaţia de O_2 sub 40% determină o încetinire a ritmului de bază
- hipercapnia determină o încetinire a ritmului de bază, asociată cu creşterea amplitudinii

Electroliţii

- hipernatremia, hiper- şi hipopotasemia au o influenţă scăzută asupra EEG
- hiponatremia determină încetinirea ritmului de bază cu apariţia de unde delta ritmice
- hipocalcemia produce încetinirea ritmului de bază cu grafoelemente epileptiforme generalizate

Glucoza

- hipoglicemia cu valori în jur de 50 mg/100 ml generează o încetinire a ritmului de bază la 7-8 c/s; o glicemie sub 30 mg/100 ml produce activitate delta de 2-3 c/s, grafoelemente epileptice sau anomalii de focar

- **hiperglicemia cu valori de 400-500 mg/100 ml determină o disritmie paroxistică cu potenţiale epileptiforme şi anomalii focalizate**

Insuficienţa hepatică **determină încetinirea ritmului de bază cu unde teta sau delta trifazice**

Temperatura

- **hipertermia la valori de 39-42 °C determină încetinirea ritmului de bază până la ritmul delta, cu o amplitudine crescută a traseului**
- **hipotermia modifică EEG în sensul scăderii proporţionale a frecvenţei şi a amplitudinii**

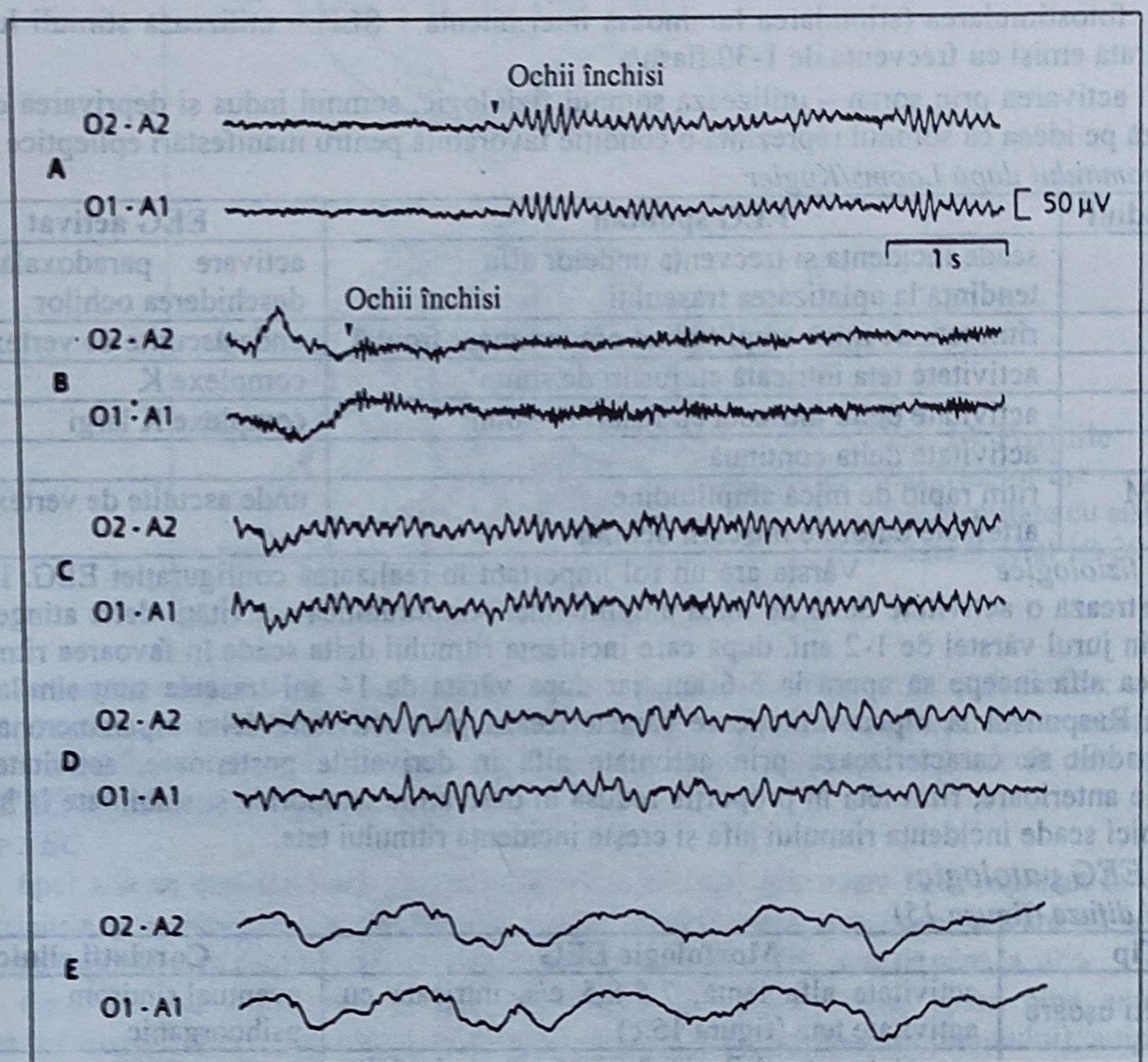

Fig. 15. Ritm de bază EEG normal (A, B) şi modificat (C, E).
A – EEG normal de tip alfa (10 c/s); B – EEG de tip beta (21 c/s); C – alterare uşoară (8,5 c/s); D – alterare medie (6,5 c/s); E – alterare gravă (0,5-1,5 c/s)

Hipotiroidia: **diminuează amplitudinea traseului înaintea scăderii frecvenţei.**

Scăderea frecvenţei **ritmului de bază se mai întâlneşte în următoarele situaţii: boala Addison, porfiria acută intermitentă, encefalopatia Wernicke, deficienţa de vitamină B_{12}.**

Anomalii de focar (figura16)

Tip	Morfologie EEG	Corelaţii clinice
Diminuarea activităţii alfa	diminuarea amplitudinii cu mai mult de 1/3	contuzii hematom subdural tumori (la debut) chisturi arahnoide
Acţivitate alfa	încetinirea focală a ritmului alfa, amplitudine mai mare, absenţa blocării la deschiderea ochilor	contuzii, leziuni vasculare recuperarea leziunilor de focar
Focar de unde teta	focar de unde cu 4-7 c/s	ca la focarul de unde delta
Disritmie focală	focar cu activitate alfa lentă, intricată cu unde teta şi eventuale unde delta	infecţii tumori criză migrenoasă

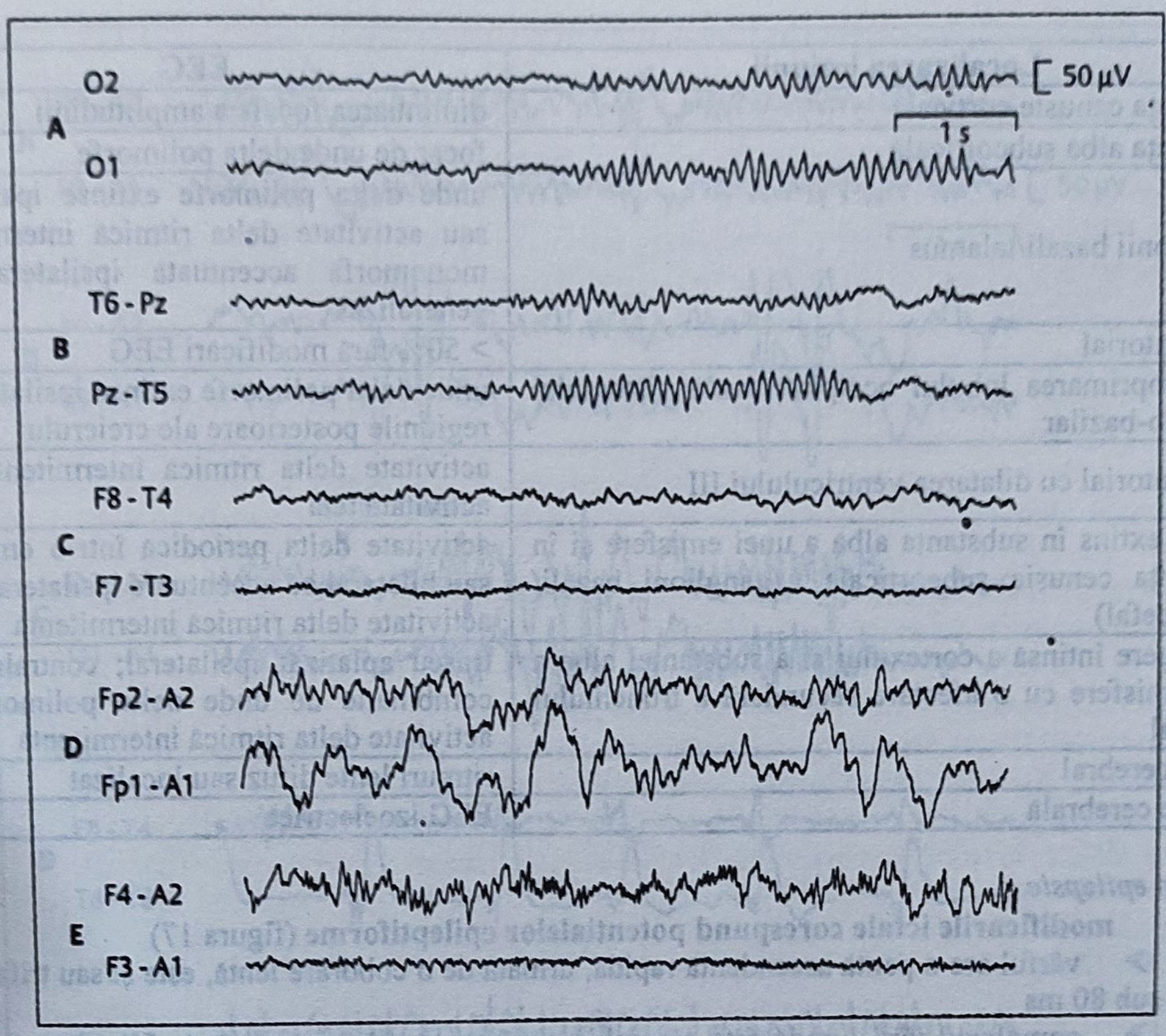

Fig.16.Tipuri de anomalii EEG de focar
A: alfa activat occipital dreapta; B: diminuat temporal drept; C: disritmie focală temporală dreaptă; D: focar delta frontal stâng; E: disritmie focală frontală dreaptă.

Tip	Morfologie EEG	Corelații clinice
Focar de unde delta	apariția focală de unde delta, în centrul focarului, adesea mai lente și mai neregulate; la focarele frontale și temporale, adesea anomalia se înscrie și de partea opusă	edem perifocal tumoral ischemie
Aplatizare focală	adesea în centrul unui focar de unde delta	edem perifocal tumoral ischemie sângerare
Diminuarea focală a fusului de somn	EEG de somn	leziuni vasculare

Localizarea leziunii	EEG
Substanţa cenuşie corticală	diminuarea focală a amplitudinii
Substanţa albă subcorticală	focar de unde delta polimorfe
Ganglionii bazali/talamus	unde delta polimorfe extinse ipsilateral sau activitate delta ritmică intermitentă monomorfă accentuată ipsilateral sau generalizat
Infratentorial	> 50% fără modificări EEG
Cu comprimarea lobului occipital sau a sistemului vertebro-bazilar	unde delta polimorfe extinse ipsilateral în regiunile posterioare ale creierului
Infratentorial cu dilatarea ventriculului III	activitate delta ritmică intermitentă sau activitate teta
Foarte extins în substanţa albă a unei emisfere şi în substanţa cenuşie subcorticală (ganglioni bazali/ mezencefal)	activitate delta periodică într-o emisferă sau bilateral cu accentuare ipsilaterală sau activitate delta ritmică intermitentă
Distrugere întinsă a cortexului şi a substanţei albe a unei emisfere cu o afectare secundară a trunchiului cerebral	traseu aplatizat ipsilateral; contralateral, combinaţie de unde delta polimorfe şi activitate delta ritmică intermitentă
Edem cerebral	ritmuri lente difuz sau localizat
Moarte cerebrală	EEG izoelectrice

EEG în epilepsie

- **modificările ictale corespund potenţialelor epileptiforme** (figura 17)
  - ➢ vârful are o pantă ascendentă rapidă, urmată de o coborâre lentă, este şi/sau trifazic, cu o durată sub 80 ms
  - ➢ complexul vîrf – undă este o combinaţie între un vîrf şi o undă înscrisă în aceeaşi fază (figura 17, A-C)
  - ➢ descărcare epileptică lateralizată periodică (*periodic lateralized epileptiform discharges* – PLED, figura 17 D)
- **modificările interictale** pot lipsi în cazul crizelor epileptice rare, în timp ce ele există de cele mai multe ori în picnolepsie
- **corelare clinică**
  - ➢ în epilepsia focală, ictal se constată potenţiale epileptiforme cu amplitudine şi frecvenţă variabile, cu sau fără extensie. Interictal se constată focare de vârfuri epileptice sau activitate teta
  - ➢ în epilepsia generalizată se înregistrează grafoelemente epileptice bilaterale (de exemplu, complexe vârf-undă 3 c/s (figura 17 E) se înregistrează în epilepsia *petit mal* a copilului sau în epilepsia cu mioclonii care determină înscrierea de polivârfuri-undă, figura 17 C)

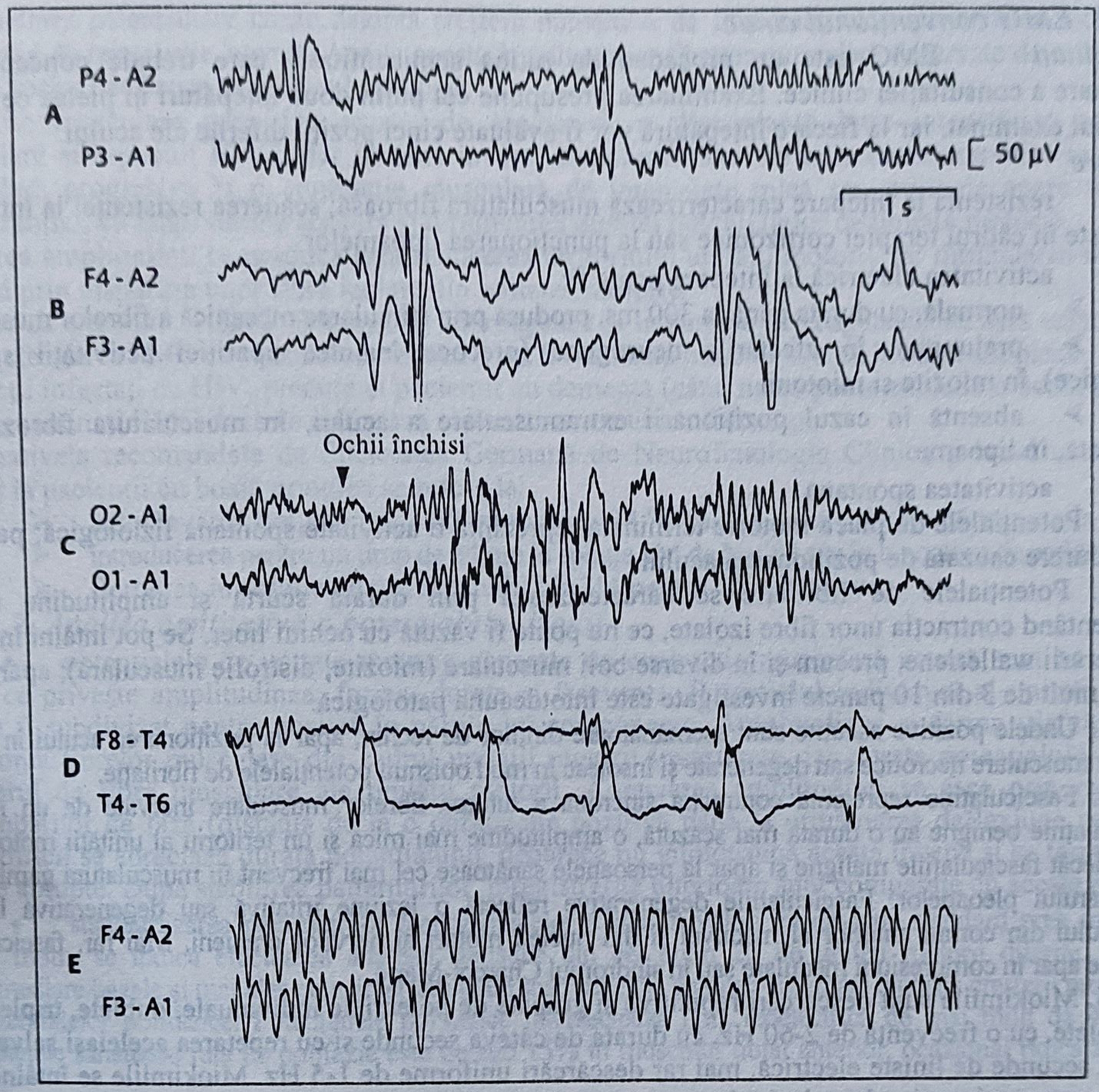

Fig.17. Grafoelemente epileptice în EEG
A: unde lente ascuţite izolate; B: complexe vârf-undă de mare amplitudine; C: complexe vârf/polivârf -undă neregulate după închiderea ochilor; D: PLED (*periodic lateralized epileptiform discharges*) temporal drept; E: complexe vârf-undă 3,5 c/s în status *petit mal*.

3.2. EMG/Electroneurografie

F.X. Glocker (versiune medicală de D. Baltag)

3.2.1. Electromiografie

Principii EMG reprezintă înregistrarea activităţii electrice la nivelul unei unităţi motorii a muşchiului striat în stare de repaus şi de contracţie, utilizând electrozi-ac coaxiali bifilari. Potenţialele care se înscriu cu o anumită frecvenţă pe unitatea de timp reprezintă potenţialul de acţiune al unei unităţi motorii care rezultă în cursul contracţiei voluntare a tuturor fibrelor musculare inervate de un singur neuron motor periferic.

3.2.1.1. *EMG convenţional cu ac*

Generalităţi EMG este un procedeu de rutină semicantitativ care trebuie conceput ca o continuare a consultaţiei clinice. Examinarea presupune cel puţin două înţepături în pielea ce acoperă muşchiul examinat, iar la fiecare înţepătură vor fi evaluate cinci poziţii diferite ale acului.

Evaluare

- rezistenţa la înţepare caracterizează musculatura fibroasă; scăderea rezistenţei la înţepare se întâlneşte în cadrul terapiei cortizonice sau la puncţionarea lipoamelor
- activitatea electrică la înţepare poate fi:
  - normală, cu durata până la 300 ms, produsă prin stimularea mecanică a fibrelor musculare
  - prelungită, în afectările neurogene (precoce înaintea apariţiei activităţii spontane patologice), în miozite şi miotonii
  - absentă în cazul poziţionării extramusculare a acului, în musculatura fibrozată sau necrozată, în lipoame
- activitatea spontană

1. Potenţialele de placă motorie terminală reprezintă o activitate spontană fiziologică; pacientul acuză durere cauzată de poziţionarea acului.

2. Potenţialele de fibrilaţie se caracterizează prin durată scurtă şi amplitudine redusă, reprezentând contracţia unor fibre izolate, ce nu poate fi văzută cu ochiul liber. Se pot întâlni în cursul degenerării walleriene, precum şi în diverse boli musculare (miozite, distrofie musculară); apariţia lor la mai mult de 3 din 10 puncte investigate este întotdeauna patologică.

3. Undele pozitive ascuţite sunt asemănătoare dinţilor de rechin, apar la poziţionarea acului în spaţiul fibrelor musculare necrotice sau degenerate şi însoţesc în mod obişnuit potenţialele de fibrilaţie.

4. Fasciculaţiile reprezintă contracţia sincronă a tuturor fibrelor musculare inervate de un neuron. Fasciculaţiile benigne au o durată mai scăzută, o amplitudine mai mică şi un teritoriu al unităţii motorii mai redus decât fasciculaţiile maligne şi apar la persoanele sănătoase cel mai frecvent în musculatura gambei şi a orbicularului pleoapelor. Fasciculaţiile degenerative reflectă o leziune iritativă sau degenerativă lentă a neuronului din cornul anterior al măduvei şi din nucleii motori ai nervilor cranieni. Mai rar, fasciculaţiile maligne apar în compresiuni medulare sau în sindromul Charcot-Marie.

5. Miokimiile sunt descărcări repetitive şi grupate de potenţiale individuale, dublete, triplete sau multiplete, cu o frecvenţă de 2-60 Hz, cu durata de câteva secunde şi cu repetarea aceleiaşi salve după câteva secunde de linişte electrică, mai rar descărcări uniforme de 1-5 Hz. Miokimiile se întâlnesc în tetanie, neuromiotonie, după leziuni nervoase periferice (în special plexopatii post roentgen terapie), poliradiculonevrite, scleroză multiplă, sindroame de unghi pontocerebelos.

6. Descărcările repetitive complexe, pseudomiotonice *bizarre high frequency discharges* reprezintă o activitate sincronă cu un început abrupt al mai multor fibre musculare ce formează un complex polifazic care se repetă uniform ("salve de armă automată") şi care se întrerupe apoi brusc. Sediul descărcărilor este probabil fibra musculară, deoarece nu pot fi blocate prin curara. Aceste descărcări au întotdeauna semnificaţie patologică, depistându-se în cazul unor leziuni neurogene cronice şi în unele miopatii (în special polimiozite).

7. Descărcările miotonice apar la inserţia acului, mobilizarea acestuia, percuţia mecanică a muşchiului sau în cursul contracţiei musculare sub forma salvei miotonice caracteristice, formată de trenuri de potenţiale care din punct de vedere sonor realizează zgomotul de "bombardier în picaj". Fenomenele sunt datorate instabilităţii membranei musculare şi se întâlnesc în distrofia miotonică Curschmann-Steinert, miotonia congenitală, paramiotonia congenitală, paralizia periodică hiperkaliemică.

- traseul EMG la contracţia voluntară

La o contracţie uşoară obţinem un traseu simplu, la o contracţie medie un traseu intermediar, iar la o contracţie maximă un traseu interferenţial. Gradarea contracţiei se realizează prin două mecanisme:

- fenomenul de recrutare temporală: creşterea progresivă a frecvenţei de descărcare a celulei motorii din cornul anterior
- fenomenul de recrutare spaţială: participarea la contracţia musculară a unui număr din ce în ce mai mare de unităţi motorii

La persoanele sănătoase, la o contracţie musculară maximală se observă un traseu de tip interferenţial. În leziunile neuronului motor periferic, la o contracţie maximală nu se realizează interferenţa, obţinându-se un traseu intermediar sau numai un traseu simplu. Sărăcirea traseului de tip neurogen se explică prin imposibilitatea recrutării spaţiale, deoarece multe unităţi motorii sunt compromise funcţional prin denervare. Diminuarea recrutării spaţiale este compensată prin recrutarea temporală, exprimată prin accelerarea frecvenţei de descărcare a fibrei, care poate atinge un ritm de 80 c/s (frecvenţa normală de descărcare este de 12-18 c/s).

Amplitudinea potenţialelor creşte datorită creşterii numărului de fibre musculare pe unitatea motorie prin fenomenul de reinervaţie laterală. Acesta constă în reinervarea fibrelor musculare denervate de către unităţile motorii vecine neafectate de procesul patologic.
În bolile musculare primitive există, de asemenea, o discordanţă între intensitatea contracţiei musculare şi aspectul EMG, dar în sens invers, comparativ cu leziunile din denervare. În distrofia musculară progresivă la o contracţie musculară de intensitate mică sau mijlocie apare un traseu interferenţial, cu amplitudine scăzută şi diminuarea duratei potenţialelor de unitate motorie.
Scăderea amplitudinii se produce prin reducerea.teritoriului unităţii motorii, iar diminuarea duratei se explică prin dispariţia unor fibre izolate din unitatea motorie.
Limitări de efectuare a EMG Tratamentul anticoagulant şi tulburările de coagulabilitate sunt contraindicaţii pentru efectuarea EMG cu electrod-ac; restrictiv, pot fi examinaţi muşchii mici de la mână sau picior.
Pacienţii infectaţi cu HIV, precum şi pacienţii cu demenţă (când nu se poate exclude o boală prionică) pot fi examinaţi EMG dacă se utilizează electrozi-ac de unică folosinţă.
Alternativele recomandate de Societatea Germană de Neurofiziologie Clinică privind manipularea acelor la pacienţii cu boală prionică se referă la:

- autoclavarea timp de peste 60 minute la 134 °C sau de două ori câte 36 minute la 136 °C
- introducerea pentru un timp de 24 ore în soluţia 1M de NaOH sau în hipoclorit de sodiu 2,5-5%
- fierberea în soluţie de dedecilsulfat Na 3% pentru 10-15 minute

3.2.1.2. *Analiza cantitativă a potenţialului izolat*

- potenţialele de unitate motorie generate de contracţia musculară uşoară sunt analizate în ceea ce priveşte amplitudinea, forma, durata şi frecvenţa. Potenţialul individual al unităţii motorii poate fi subdivizat pentru analiză în părţile lui componente. Amplitudinea şi forma vârfului indică sincronia fibrelor musculare din cadrul unităţii motorii investigate, iar durata potenţialului reflectă numărul de fibre musculare ale unităţii motorii. Aprecierea amplitudinii se face prin măsurarea schimbărilor de fază (distanţa de la o deflexiune pozitivă până la următoarea deflexiune negativă). Mai dificil se apreciază durata potenţialului, deoarece nu întotdeauna acesta începe şi se termină prin pante abrupte. După stabilirea patternurilor, înregistrările ulterioare sunt comparate cu aceste modele.
- standardizarea parametrilor biopotenţialelor a stabilit valori cu deviaţie standard prea mare. Din acest motiv se indică efectuarea analizei statistice din cel puţin 20 de unităţi motorii diferite. Traseele intermediare bazale şi mai ales cele interferenţiale scad precizia analizei automate datorită creşterii procentuale a potenţialelor polifazice. Potenţialele polifazice intersectează linia izoelectrică de mai mult de 4 ori. La persoanele sănătoase rata de polifazie este de sub 15% în muşchiul tibial anterior, ocazional ridicată până la 20%.
- valorile normale (în ms) pentru durata medie a potenţialelor sunt prezentate în tabelul de mai jos (se admit abateri de ± 20%):

Înal-ţime	M. *delto-ideus*	M. *biceps brachi i*	M.*tri-ceps brachi i*	M.ext. digit. com.	M. *rectus femoris*	M. *vastus med.*	M. *vastus lat.*	M. *Gastro-cnemius*	M. *tibialis anterior*
5	8,6	8,5	9,9	7,8	9,6	8,7	10,7	8,0	10,5
10	9,3	9,1	10,6	8,4	10,3	9,3	11,5	8,6	11,2
15	9,8	9,6	11,2	8,8	10,7	9,8	12,1	8,9	11,7
20	10,2	10,0	11,6	9,2	11,3	10,2	12,6	9,4	12,3
30	10,7	10,6	12,0	9,8	12,0	10,8	13,4	10,0	13,1
40	11,3	11,1	12,2	10,2	12,6	11,3	14,0	10,4	13,6
50	11,6	11,4	12,4	10,5	12,9	11,6	14,4	10,7	14,0
60	12,1	11,9	12,6	11,0	13,5	12,1	15,0	11,2	14,7
70	12,6	12,4	12,8	11,4	14,0	12,6	15,6	11,7	15,3
80	13,0	12,8	12,8	11,8	14,4	13,0	16,1	12,0	15,7

In ciuda analizei automate a datelor, buna cooperare a pacientului este o condiţie esenţială.

3.2.1.3. *Analiza cantitativă a modelelor de interferenţă*

Principiu

- prezentarea modelului de interferenţă pe durata unei secunde şi calcularea automată a câtului dintre cifra punctelor de întoarcere *turns* şi a amplitudinii medii
- pe fiecare poziţie a acului se face înregistrarea la 4 grade de forţă de la uşor la submaximal
- se consemnează la 5 poziţii diferite ale acelor 20 de puncte şi se raportează la curbele normale ale vârstei

Evaluare 3 sau mai multe puncte în afara curbei etalon sunt patologice.

Avantaje

- este posibil ca diferenţierea dintre normal, miopatic şi neurogen să fie mai bună decât în analiza cantitativă a potenţialelor individuale
- consum de timp redus mai puţin dependent de cooperarea pacientului

3.2.1.4. *EMG pe fibra unică*

Metoda furnizează informaţii suplimentare asupra fiziologiei unităţii motorii, deoarece fenomenul de sumaţie spaţială nu are loc, înregistrându-se astfel modul în care stimulul axonal se transmite la fibra musculară. Metoda mai este utilizată pentru precizarea densităţii fibrelor din unitatea motorie şi analiza *jitter*-ului. *Jitter*-ul reprezintă variabilitatea intervalului de timp între 2 potenţiale de acţiune generate de 2 fibre musculare aparţinând aceleiaşi unităţi motorii, şi se exprimă ca diferenţă medie a intervalelor dintre potenţialele date de descărcări consecutive, care, în mod fiziologic, nu trebuie să depăşească 50 μs. În miastenie există o creştere semnificativă a *jitter*-ului faţă de valorile normale.

3.2.1.5. *Macro-EMG*

Principiu Cu un macroelectrod (electrod de fibră unică integrat) se înregistrează la diferite grade de forţă pe cât posibil toate fibrele musculare ale unei unităţi motorii şi sunt raportate la o referinţă în exteriorul muşchiului.

Evaluare Determinarea relativ exactă a dimensiunii unei unităţi motorii.

3.2.2. Electroneurografie

3.2.2.1. *Principiu* Electroneurografia cuprinde metodele de investigare ale excitabilităţii şi conductibilităţii din fibrele nervoase periferice, care iniţial au constat în măsurarea vitezei de conducere motorie şi senzitivă şi care ulterior au fost completate cu determinarea timpilor de latenţă (proximal şi distal) ai răspunsurilor motorii şi senzitive, reflexul H, cercetarea capacităţii funcţionale a sinapsei neuromusculare etc. Investigaţiile se fac la o temperatură constantă a pielii de 34 °C, deoarece viteza de conducere scade o dată cu scăderea temperaturii (2 m/s pentru fiecare grad Celsius).

3.2.2.2. Neurografia motorie Pentru a determina VCM (viteza de conducere motorie) a unui nerv periferic, se stimulează nervul în 2 puncte de pe traseul său şi se culege potenţialul evocat motor (M) dintr-unul din muşchii inervaţi de nervul respectiv utilizând electrozi de suprafaţă sau ace-electrod. Locurile de stimulare a nervilor mai frecvent cercetaţi:

- N. median
  - stimulare: articulaţia pumnului, la nivelul plicii cotului, axilă, punct Erb
  - culegere: M. scurt abductor al policelui
- N. cubital
  - stimulare: articulaţia pumnului, şanţul epicondilo-olecranian intern
  - culegere: M. abductor al policelui
- N. radial
  - stimulare: treimea humerală distală, axila, punctul Erb
  - culegere: M. lung extensor al policelui
- N. sciatic popliteu extern (SPE)
  - stimulare: articulaţia piciorului, fosa poplitee, capul distal al peroneului
  - culegere: M. scurt extensor al degetelor
- N. sciatic popliteu intern (SPI)
  - stimulare: articulaţia piciorului, fosa poplitee
  - culegere: M. abductor al halucelui
- N. femural
  - stimulare: plica inghinală
  - culegere: M. drept femural

Evaluare Latenţa motorie distală şi viteza de conducere sunt prezentate în tabelul de mai jos Amplitudinea potenţialului motor în mV (măsurat de la linia izoelectrică spre unda negativă) este suma potenţialelor unităţii motorii intacte. Datorită marii variabilităţi interindividuale şi a numeroaselor anomalii de inervaţie, amplitudinea potenţialului motor nu constituie la prima consultaţie o variabilă demnă de încredere în scopul evaluării unei afecţiuni axonale; în acest caz este necesară întotdeauna o EMG cu ace.

Studiul undei F La stimularea motorie liminară şi supraliminară a nervului median, cubital, sciatic popliteu intern şi sciatic popliteu extern, după înscrierea potenţialului evocat motor M se înregistrează o deflexiune în alte teritorii decât cele responsabile de producerea reflexului H (vezi mai jos), deflexiune care a fost denumită unda F. Unda are următoarele caracteristici:

- nu apare niciodată când intensitatea curentului este subliminară pentru producerea undei M
- creşterea intensităţii de stimulare determină creşterea amplitudinii undei F

- timpul de latență al undei F este variabil, dar mai lung decât al potențialului M, iar amplitudinea este redusă
- apariție inconstantă

Apariția undei F se datorează propagării influxului nervos generat de stimul prin fibre subțiri cu transmitere mai lentă și prag de stimulare mai ridicat.

- calcularea vitezei undelor F se face conform formulei:

$$\left[v = \frac{2 \times D}{\text{Latența undelor F} - \text{DML} - 1\text{ ms}}\right]$$, unde:

- pentru membrul superior: D – distanța de la locul excitării până la vertebra C_7;
- pentru membrul inferior: D – distanța de la locul excitării până la vertebra D_{12};
- DML – latența motorie distală
- 1 ms – întârziere centrală acceptată

Metoda oferă informații despre integritatea segmentelor proximale ale nervilor, segmente afectate precoce în poliradiculonevrita Guillain-Barré

Tabel: Valori normale ale neurografiei motorii și senzitive

Nervul	LMD (ms)	VCM (m/s)	VCS (m/s)	LUF (ms)	VUF (m/s)
N. medianus	4,2	48	44	31	56
N. ulnaris	3,4	49	44	32	55
N. radialis → M. extensor policii longus	5,6	50	44		
N. radialis → M. triceps brachii	21,5 cm: 5,3 26,5 cm: 5,8 31,5 cm: 6,3				
N. axillaris → M. deltoideus	15,5 cm: 5,1 18,5 cm: 5,3				
N. suprascapularis → M. supraspinatus	8,5 cm: 3,2 10,5 cm: 3,2				
N. suprascapularis → M. infraspinatus	14 cm: 4,2 17 cm: 4,4				
N. musculocutaneus → M. biceps brachii	20 cm: 5,8 24 cm: 5,9 28 cm: 6,0				
N. tibialis	6,2	41		160 cm: 52,7 175 cm: 56,9 193 cm: 61,2	44
N. suralis			40		
N. saphenus			40		
N. femoralis → M. rectus femoris	14 cm: 4,6 30 cm: 7,2				

unde, LMD – Latența motorie distală (valori maxime admise)
VCM – Viteza de conducere motorie (valori minime admise)
VCS – Viteza de conducere senzitivă (valori minime admise)
LUF – Latența undei F (valori maxime admise)
VUF – Viteza undei F (valori minime admise)

3.2.2.3. *Neurografia senzitivă*

Măsurare Deoarece impulsurile senzitive au o orientare celulipetă, pentru măsurarea vitezei de conducere senzitive (VCS) stimulul se aplică la nivelul unui deget din teritoriul nervului de examinat. Înregistrarea potențialului evocat senzitiv (PES) se efectuează în două puncte ale teritoriului nervos, unul distal (mai aproape de punctul de stimulare) și unul proximal (mai departe de punctul de stimulare). Pentru calcularea VCS sunt necesare două elemente: timpii de latență și distanța dintre cele două puncte de culegere ale PES. Timpii de latență se măsoară între momentul de aplicare a stimulului și vârful primei deflexiuni pozitive a PES, rezultând un timp de latență senzitiv distal (TLSD) și altul proximal (TLSP).

Viteza de conducere senzitivă se calculează după formula:

$$VCS = \frac{D(mm)}{TLSD - TLSP}$$

Valorile normale sunt prezentate în tabelul de mai sus.

3.2.2.4. *Stimularea repetitivă*

Stimularea repetitivă este un test pentru cercetarea anomaliilor de transmitere neuromusculară, prin care se evaluează o creştere a amplitudinii (increment) sau o scădere a amplitudinii (decrement). Utilizarea stimulului de 3 Hz este o metodă de rutină pentru clarificarea unei miastenii. Deficienţa receptorilor acetilcolinergici în miastenie face ca stimulul sosit la butonul presinaptic să modifice din ce în ce mai greu excitabilitatea structurilor postsinaptice, astfel încât validarea impulsurilor presinaptice devine din ce în ce mai redusă, ceea ce determină scăderea amplitudinii potenţialului de excitaţie postsinaptic, adică generează decrementul miastenic.

Stimularea de înaltă frecvenţă (10-50 Hz) este importantă în diagnosticarea sindromului Lambert-Eaton şi a botulismului, deoarece determină un increment mare al biopotenţialelor evocate.

3.2.2.5. *Reflexul H*

Stimularea unui nerv periferic printr-un curent liminar determină în muşchiul-satelit un potenţial bioelectric denumit undă M. Stimularea nervului sciatic popliteu intern cu un curent subliminar (ineficient pentru a stimula fibrele motorii) generează apariţia unui biopotenţial cu o amplitudine mai mică şi după o latenţă mai mare decât unda M, fenomen denumit reflexul H. Acest potenţial este generat prin stimularea fibrelor senzitive proprioceptive ale nervului sciatic popliteu intern, iar curentul de acţiune circulă în sens centripet către ganglionul spinal, traversează sinapsele senzitivo-motorii şi ajunge la neuronii motori periferici corespunzători M. solear. Reflexul H dovedeşte faptul că fibrele proprioceptive ale nervului mixt au pragul de excitabilitate mai scăzut decât cel al fibrelor motorii.

Latenţa reflexului H în muşchiul solear în funcţie de talie

Talia (cm)	**Latenţa reflexului H (ms)**
147-160	32
163-175	34
178-193	34,2

Diferenţe laterale maxime admise: latenţa = 2,2 ms; amplitudinea = 50%.

3.2.2.6. *Reflexele trunchiului cerebral*

Reflexele trunchiului cerebral permit evaluarea circuitelor trigemino-facial şi trigemino-trigeminal. Studiul combinat al diferitelor reflexe permite o bună localizare a leziunilor trunchiului cerebral.

- reflexul de clipit: Excitarea nervului supraorbital cu electrozi de suprafaţă determină o contracţie reflexă a muşchiului orbicular al pleoapei inferioare, cu două componente: un răspuns precoce unilateral (R1) cu un arc reflex oligosinaptic pontin, de partea excitării nervului, şi un răspuns tardiv bilateral (R2 ipsi, R2 contra) cu un arc reflex polisinaptic ponto-bulbar.

Calea aferentă a arcului reflex este constituită de nervul trigemen, iar cea eferentă de nervul facial.

- reflexul maseterin:
  - *efectuare*: se percutează vârful bărbiei cu ciocanul de reflexe
  - *înregistrare*: activitatea electrică a muşchiului maseter se înregistrează cu un electrod de culegere inserat pe muşchi, la 2,5 cm deasupra marginii inferioare a mandibulei; un electrod indiferent este plasat sub unghiul mandibulei sau la nivelul unghiului palpebral lateral
  - *răspuns la stimulare*: bilateral, pe calea arcului reflex pontomezencefalic monosinaptic
- latenţa reflexului maseterin (*masseter silent period*, reflexul de deschidere a mandibulei)
  - *efectuare*: mecanic (ca la r. maseterin) sau electric (muşchiul mentonier) cu stimul maximal
  - *înregistrare*: ca la r. maseterin
  - *răspuns la stimulare*:
    - *silent period* timpuriu bilateral (SP1): sediul este porţiunea mijlocie a punţii
    - *silent period* tardiv (SP2): sediul este probabil bulbopontin

Tabel: Valori normale ale reflexelor de trunchi cerebral:

	Latența	Interval de timp maxim	Durata (Media±SD)
Reflexul de clipire			
R1	1,21 ms	2,1 ms	
R2 ipsi	41,6 ms	6,5 ms	
R2 contra	42,5 ms	7,1 ms	
Reflex maseterin			
Alter sub 40J	8,6 ms	0,5 ms	
Alter peste 40J	1,21 ms	0,5 ms	
Latența reflexului maseterin			
SP1	15 ms	2 ms	20±4 ms
SP2	65 ms	6 ms	40±15 ms

3.3. Potențiale evocate

M. Kofler (versiune medicală de D. Baltag)

3.3.0.1. *Generalități*

Definiție Potențialele evocate (PE) reprezintă răspunsuri electrice ale sistemului nervos la o stimulare senzorială sau motorie.

Principiu Răspunsurile electrice sunt generate de creier sau de măduvă, în funcție de modul de stimulare. Dacă răspunsul neuronal se produce în imediata vecinătate a electrodului, potențialele sunt de tip *near-field*, cu o scurtă deflexiune pozitivă inițială urmată de o mare undă negativă. Pozitivitatea inițială este datorată depolarizării produse sub electrod. Negativitatea subsecventă este cauzată de unda de depolarizare ce trece pe sub electrod. În contrast cu potențialele *near-field*, potențialele *far-field* sunt produse de generatori aflați la distanță de electrod, cu interpunerea unor medii cu capacitate de conductivitate diferită.

Sistemele aferente pentru potențialele somatosenzoriale, auditive și vizuale implică stimularea periferică (nerv sau receptor) și culegerea centrală (măduvă, arii de proiecție corticală).

Sistemul aferent pentru PE motor implică stimularea centrală (transcranian și spinal) și culegerea periferică (mușchi).

Metodă

- stimulii trebuie să aibă parametrii constanți de-a lungul înregistrării, durată scurtă, început și sfârșit brusc (de exemplu: curent electric rectangular, click-impulsuri acustice, contrastul reversibil prin tabla de șah). Numai în asemenea condiții de stimulare bruscă și repetitivă la intervale regulate se obțin răspunsuri evocate suficient de bine sincronizate
- culegerea se face prin plasarea electrozilor standardizat, în raport cu reperele anatomice clare, cum ar fi rădăcina nasului, mastoida, lobul urechii, vertebre cervicale sau lombare, clavicula. Sistemul internațional 10-20 poate fi utilizat pentru a determina poziția vertexului sau a punctului medio-frontal
- medierea presupune însumarea tuturor răspunsurilor și împărțirea la numărul lor, ceea ce îmbunătățește raportul semnal/zgomot. Potențialele evocate apărute constant după stimulare sunt bine reprezentate, în timp ce activitatea de fond, înregistrată întâmplător, se exclude din calcul

Artefacte

- zgomot fiziologic: EEG de fundal, cord (EKG), mișcări oculare (EOG), mișcări ale limbii, activitate musculară, potențiale de piele, artefacte de puls, mișcări respiratorii
- zgomote înconjurătoare: zgomote de fundal la amplificator, zgomote ale electrozilor, artefacte de mișcare ale electrozilor, curent alternativ 50/60 Hz, zgomote de transformator, aparate medicale, monitoare, electrocautere, TV, radio, lumină fluorescentă

Relația cu patologia

- degenerescența axonală determină scăderea amplitudinii sau dispariția totală a undelor următoare
- demielinizarea determină creșterea latenței undelor, reducerea amplitudinii și ocazional dispariția completă
- influențe indirecte: configurația curbelor poate fi influențată ocazional prin influențele inhibitorii sau excitatorii ale structurilor generatoare ale potențialelor evocate

3.3.0.2. *Potenţiale evocate somato-senzoriale (PESS)*

Metodologie Stimularea utilizează curent electric rectangular, cu durata de 0,2 ms şi frecvenţa de 3-6 Hz. Intensitatea este ajustată la 10-20% peste pragul motor, determinând o secusă musculară a eminenţei tenare sau hipotenare sau a muşchilor intrinseci ai piciorului (echivalând cu de 2-3 ori valoarea pragului senzitiv). Intensitatea stimulului variază în general între 4-10 mA pentru nervul median şi 15 mA pentru nervul tibial.

Înregistrarea

- punctele de culegere şi stimulare sunt variabile, în funcţie de teritoriul studiat
- filtrele recomandate sunt: pentru răspunsurile periferice 10-10.000 Hz, pentru răspunsurile spinale 20-3.000 Hz şi pentru răspunsurile corticale (0,5) 5-3.000 Hz
- timpul de analiză este de 50-200 ms, efectuându-se medierea a 500-2.000 de răspunsuri

Interpretare Pentru fiecare traseu se determină latenţa tuturor undelor, intervalul dintre unde, amplitudinea fiecărei unde între punctele de maxim şi minim consecutive şi diferenţele de amplitudine dreapta-stânga.

Influenţe fiziologice şi tehnice

- vârsta: între 20 şi 60 de ani se constată creşteri nesemnificative ale latenţelor undelor corticale
- sexul: timpul de conducere central este mai scurt la femei
- lungimea membrelor: latenţele absolute depind de distanţa dintre stimulare şi culegere
- temperatura corpului: scăderea acesteia determină creşterea latenţelor (temperatura optimă a mediului ambiant este 20-22°C)
- frecvenţa de excitaţie: o frecvenţă de stimulare peste 10 Hz determină o scădere a amplitudinii potenţialelor spinale, iar o frecvenţă peste 5 Hz determină o scădere a amplitudinii potenţialelor corticale
- intensitatea excitaţiei: creşterea acesteia determină creşterea amplitudinii potenţialelor corticale

3.3.0.3. *PESS ale nervului median*

Metodologie

- stimularea se face în porţiunea mijlocie a articulaţiei pumnului
- montarea electrozilor:
  - punctul lui Erb: EP1, EP2 (fosa supraclaviculară stângă/dreaptă) cu posibile puncte de referinţă EP1, EP2 contralateral, FZ (punctul mediofrontal în sistemul 10-20), C5 (apofiza spinoasă a vertebrei C5)
  - cervical: C5 cu posibile puncte de referinţă Ss (fosa jugulară), Ca (cartilajul tiroidian), EP1, EP2 (punct Erb contralateral), FZ
  - cortical: C3', C4' (2 cm în spatele lui C3, respectiv C4 după sistemul 10-20), cu posibile puncte de referinţă FZ, nc (referinţă non-cefalică)

Metodele principale şi generatori (figura 18)

- *potenţiale de plex brahial*
  - N9 – culeasă în punctul Erb ipsilateral, într-o derivaţie EP: punct Erb (ipsilateral)-Epc (contralateral) sau EP - FZ
  - P9 – culeasă în punctul C5 într-o derivaţie de tipul C5-Epc, C5-Ss, C5-Ca
- *potenţiale cervicale*
  - N11 – este considerată de diverşi autori potenţial de rădăcină posterioară, potenţial postsinaptic al rădăcinii posterioare aproape de intrarea în măduvă sau potenţial de corn posterior (*near-field*)
  - N13 – este considerată de diverşi autori potenţial de măduvă cervicală sau de cale lemniscală la nivelul trunchiului cerebral, potenţial postsinaptic al cordoanelor posterioare (*far-field*)
  - P14 – corespunde probabil joncţiunii cervico-medulare, respectiv nucleului cuneatus
  - P15 – corespunde lemniscului medial
  - N18 – corespunde nucleului VPL al talamusului
- *potenţiale corticale*
  - N20 corespunde unui generator tangenţial în aria 3b şi parţial unui generator radial în aria 1
  - P22 corespunde generatorului radial din aria 1 şi/sau 4
  - N30 corespunde unui potenţial care este posibil să fie asociat cu aria motorie suplimentară

Tabel: valori maxime ale undelor PESS la stimularea nervului median (talie sub 180 cm)

Latenţă	N9 (Erb)	N11 (C5s)	N13 (C5s)	N20 (scalp)
latenţa (ms)	12,0	14,0	15,8	21,8
dif. de latenţă (ms)	0,6	0,9	0,8	0,7
dif. de amplitudine (%)				50
Latenţa între vârfuri	N9-N11	N9-N13	N13-N20	
Latenţa între vârfuri (ms)	3,3	4,0	7,0	
dif. de latenţă între vârfuri	0,71	0,7	0,9	

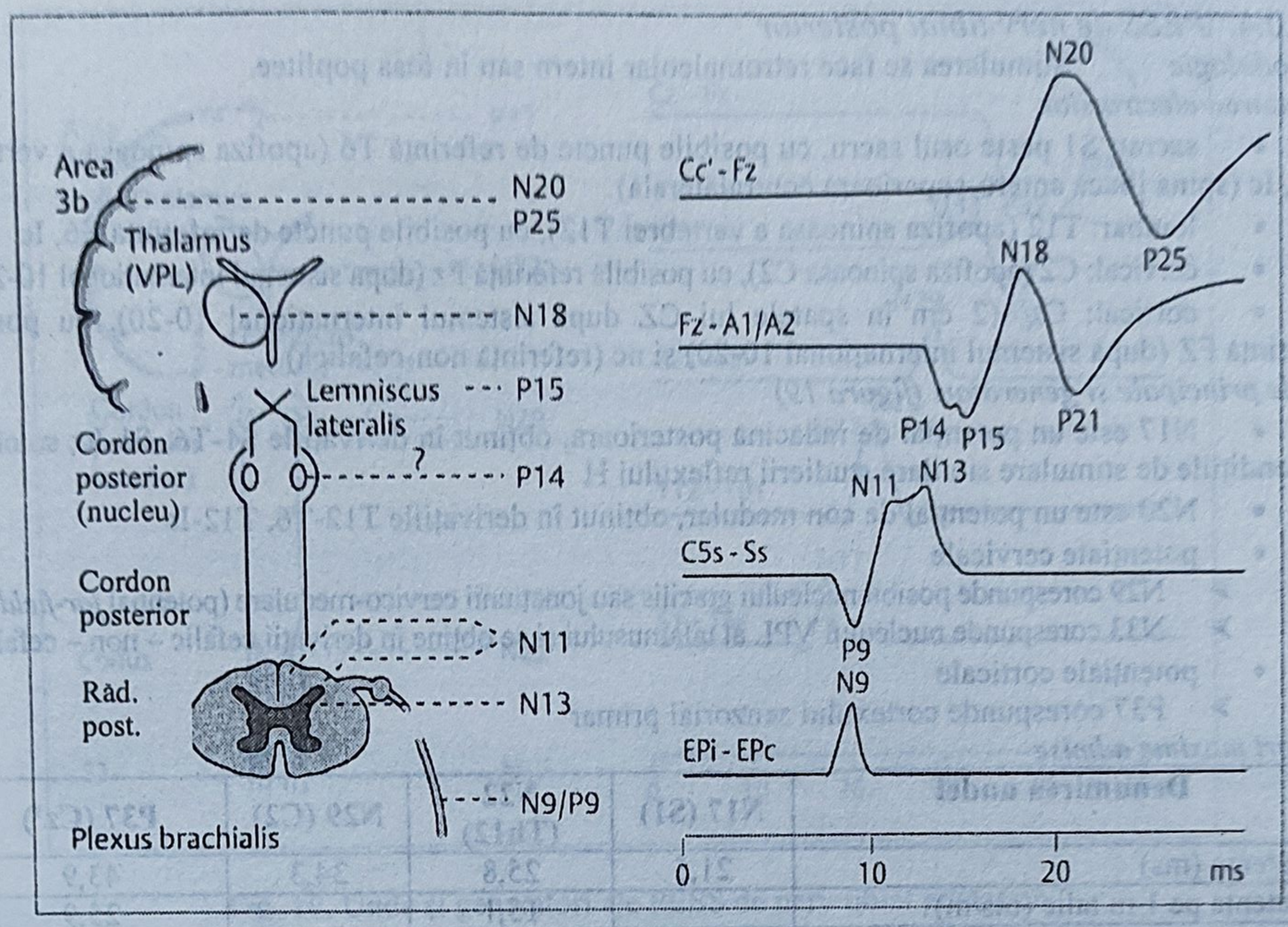

Fig. 18. Unde şi generatori ale PESS de nerv median

Aplicaţii clinice

- **leziunile de nerv median şi de plex brahial**: N9 redusă ca amplitudine sau absentă, în funcţie de gravitatea leziunii; următorul potenţial normal, redus ca amplitudine sau absent
- **leziuni proximale ale plexului brahial, ale rădăcinilor cervicale,** *sindrom Guillain-Barré*: N9 normal, iar următoarele potenţiale reduse ca amplitudine sau absente, în funcţie de gravitatea leziunii
- **leziuni ale substanţei cenuşii din măduva cervicală, siringomielie**: N9 şi N11 normale, N13 redusă ca amplitudine sau lipsă, P14, P15, N18, N20 normale
- **leziuni ale substanţei albe din măduva cervicală**:
  - demielinizare (scleroză multiplă, mieloză funiculară, mielopatie cervicală): N9, N11 şi N13 normale, rar afectarea lui N13; P14, P15, N18, N20 întârziate
  - degenerescenţă axonală (leziuni vasculare, traumatice, tumorale): N9, N11 şi N13 normale; N18, N20 reduse ca amplitudine sau absente
- **leziuni ale trunchiului cerebral** (vasculare, traumatice, tumorale): N9, N11 şi N13 normale, P14, P15, N18, N20 sunt normale, reduse ca amplitudine sau întârziate, în funcţie de localizarea şi dimensiunile procesului patologic
- **leziuni talamice** (vasculare, de exemplu): N9, N11, N13, P14, P15 normale; N18 şi N20 întârziate şi/sau reduse în amplitudine sau absente
- **leziuni în capsula internă**: N20 întârziat, eventual redus în amplitudine sau absent
- **leziune corticală parietală** (vasculară, traumatică): N20 redus ca amplitudine sau absent
- **coreea Huntington**: aplatizarea lui N20 şi a următoarelor unde
- **hipotermia**: creşterea intervalului N13-N20 cu 0,1 ms pentru fiecare grad Celsius
- **moarte cerebrală**: N20 absentă în ambele derivaţii
- **epilepsia mioclonică**: potenţiale uriaşe N20-P25 (> 8-10 μV)

3.3.0.4. *PESS de nerv tibial posterior*

Metodologie Stimularea se face retromaleolar intern sau în fosa poplitee.

Montarea electrozilor

- sacrat: S1 peste osul sacru, cu posibile puncte de referință T6 (apofiza spinoasă a vertebrei T6), Ic (spina iliacă antero-superioară contralaterală)
- lombar: T12 (apofiza spinoasă a vertebrei T12), cu posibile puncte de referință T6, Ic
- cervical: C2 (apofiza spinoasă C2), cu posibilă referință Fz (după sistemul internațional 10-20)
- cortical: Cz' (2 cm în spatele lui CZ după sistemul internațional 10-20), cu posibilă referință FZ (după sistemul internațional 10-20) și nc (referință non-cefalică)

Unde principale și generatori (figura 19)

- N17 este un potențial de rădăcină posterioară, obținut în derivațiile S1-T6, S1-Ic; se obține în condițiile de stimulare similare studierii reflexului H
- N20 este un potențial de con medular, obținut în derivațiile T12-T6, T12-Ic
- potențiale cervicale
  - N29 corespunde posibil nucleului gracilis sau joncțiunii cervico-medulare (potențial *far-field*)
  - N33 corespunde nucleului VPL al talamusului și se obține în derivații cefalic – non – cefalic
- potențiale corticale
  - P37 corespunde cortexului senzorial primar

Valori maxime admise

Denumirea undei	N17 (S1)	N22 (Th12)	N29 (C2)	P37 (Cz')
Latența (ms)	21,5	25,8	34,3	43,9
Latența pe 1 m talie (ms/m)		15,1		25,9
Diferența dreapta-stânga de latență	1,53	1,94	1,9	2,15
Diferența dr.-stg. de amplitudine	0,51	0,5	0,54	2,5
Intervale	N17-N22	N22-N29	N29-P37	N22-P37
Latența dintre unde	6,0	10,4	12,9	21,3
Latența pe 1 m talie (ms/m)				12,2
Diferența dr.-stg. a latenței dintre unde	2,66	2,41	2,82	3,5
Raportul amplitudinilor	P37/N22			<0,85 patologic
	N22/N17			< 1,1 patologic

Aplicații clinice

- leziuni ale nervului tibial posterior sau de plex lombosacrat: N17, N22 sunt absente; următoarele potențiale sunt normale, reduse în amplitudine sau absente, în funcție de gravitatea leziunii; interval N22-P37 normal
- polineuropatii: N17, N22 de cele mai multe ori absente; P37 întârziat; interval N22-P37 de cele mai multe ori nedeterminabil
- leziuni ale substanței cenușii din măduva toraco-lombară, ale conului medular, siringomielie: N17 normal; N22 redus ca amplitudine sau absent; N29, N33, P37 normale
- leziuni ale substanței albe medulare
  - demielinizare (SM, mielopatie cervicală): N17 și N22 normale; N29, N33, P37 întârziate
  - degenerescență axonală (leziune vasculară, traumatică, tumorală): N17 și N22 normale; N29, N33, P37 reduse ca amplitudine sau absente
- secțiunea medulară
  - completă: dispariția lui N22
  - incompletă: creșterea latenței/scăderea amplitudinii lui P37; creșterea intervalului N22-P37
- leziuni ale trunchiului cerebral (vasculare, traumatice, tumorale): N17, N22, N29 normale; N33, P37 normale, reduse în amplitudine sau absente, în funcție de localizarea și dimensiunile procesului patologic
- leziuni talamice: N17, N22 și N29 normale; N33 și P37 întârziate /reduse în amplitudine/absente
- leziuni în capsula internă: P37 întârziat, eventual redus ca amplitudine sau absent
- leziune corticală parietală (vasculară, traumatică): P37 redus ca amplitudine sau absent
- hipotermie: creșterea intervalului N22-P37 cu 0,1 ms/° Celsius
- moarte cerebrală: P37 absent în ambele derivații
- epilepsie mioclonică: potențiale uriașe P37-N45 (> 8-10 μV)

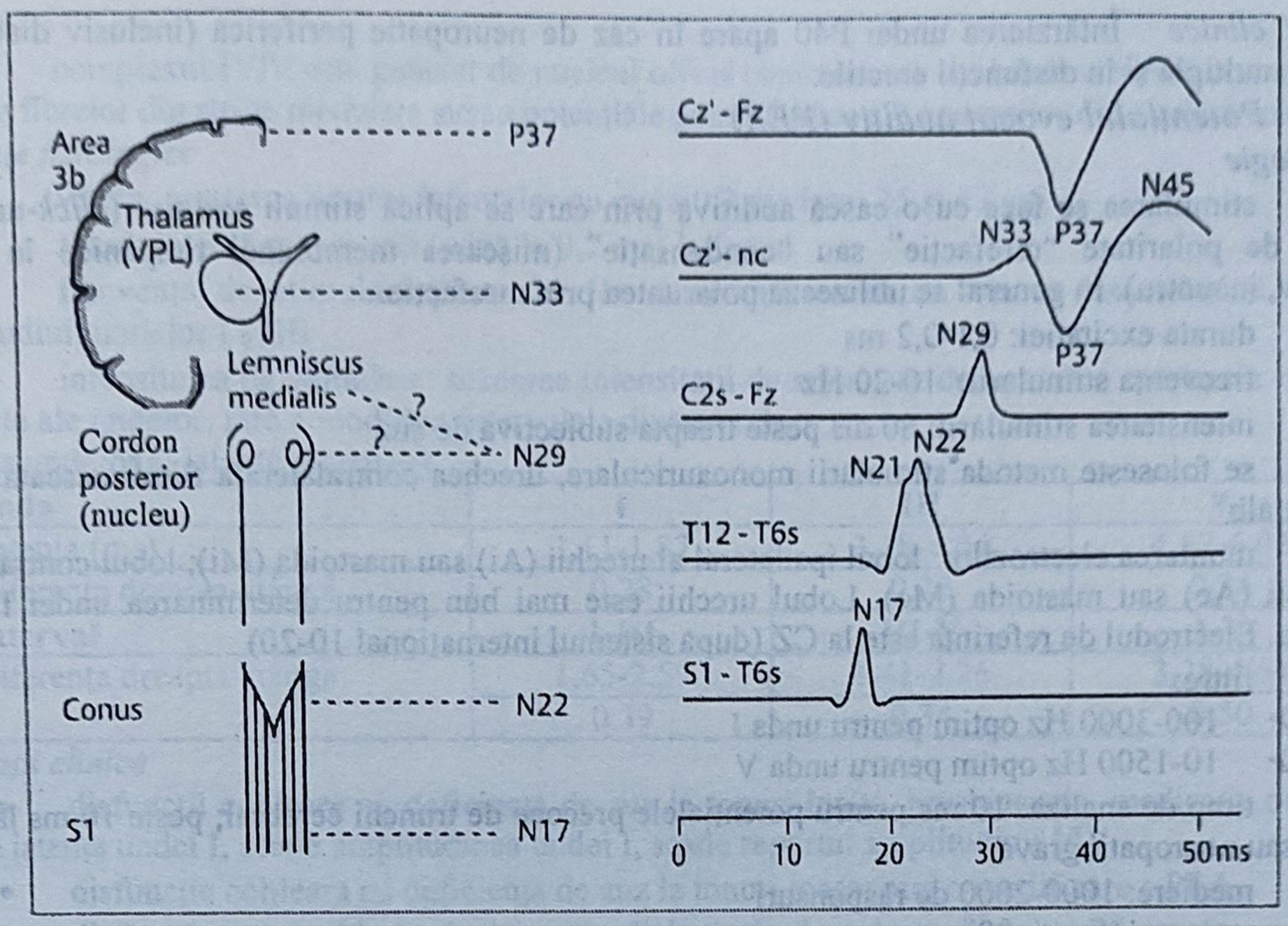

Fig. 19. Unde şi generatori ale PESS de nerv tibial posterior

3.3.0.5. *PESS de nerv trigemen*

Metodologie

- Stimularea se face cu impulsuri electrice rectangulare la colţul gurii, la o intensitate sub pragul motor.
- Montarea electrozilor se face în punctele C5' şi C6' (la 2 cm sub C5, respectiv C6 după sistemul internaţional 10-20); electrod de referinţă Fz.

Unde principale şi generatori

- P9 corespunde potenţialului talamic.
- originile lui N13, P19, N27 sunt neclare

Valori-limită

Denumirea undei	**N13**	**P19**	**N27**
Latenţa (ms)	14,7	22,3	32,5
Diferenţa de latenţă dreapta-stânga	1,34	1,93	2,29

- diferenţa de amplitudine dreapta-stânga N13/P19: 50% sau 1,86 μV

Aplicaţii clinice P19 este întârziat, redus ca amplitudine sau absent la 80% din pacienţii cu nevralgie secundară de trigemen, faţă de 30% din pacienţii cu nevralgie esenţială de trigemen, în tumorile de unghi ponto-cerebelos şi în sindromul Wallenberg.

3.3.0.6. *PESS de nerv ruşinos*

Metodologie Stimularea se face cu impulsuri electrice rectangulare la penis sau la clitoris, la o intensitate de 2-3 ori pragul senzitiv.

Montarea electrozilor se face în punctele T12 (apofiza spinoasă a vertebrei T12), cu referinţă în T6 (apofiza spinoasă a vertebrei T6) sau 1c (spina iliacă antero-superioară contralaterală).

Culegerea corticală se face în punctele Cz' (2 cm în spatele lui C2 după sistemul 10-20).

Unde principale şi generatori

- N13 este un potenţial de con medular, obţinut cu derivaţiile T12-T6 şi T12-1c
- P40 corespunde cortexului senzorial primar

Valori maxime admise

	N13	**P40**
Latenţa (ms)	16,4	46,1

Aplicaţii clinice Întârzierea undei P40 apare în caz de neuropatie periferică (inclusiv diabetică), scleroză multiplă şi în disfuncţii erectile.

3.3.0.7. *Potenţialul evocat auditiv (PEA)*

Metodologie

- stimularea se face cu o cască auditivă prin care se aplică stimuli auditivi (*click*-uri) prin tehnica de polaritate "rarefacţie" sau "condensaţie" (mişcarea membranei timpanice în afară, respectiv, înăuntru). În general se utilizează polaritatea prin rarefacţie.
- durata excitaţiei: 0,1-0,2 ms
- frecvenţa stimulării: 10-20 Hz
- intensitatea stimulării: 80 dB peste treapta subiectivă de auz
- se foloseşte metoda stimulării monoauriculare, urechea contralaterală fiind mascată cu un "zgomot alb"
- montarea electrozilor: lobul ipsilateral al urechii (Ai) sau mastoida (Mi); lobul contralateral al urechii (Ac) sau mastoida (Mc). Lobul urechii este mai bun pentru determinarea undei I decât mastoida. Electrodul de referinţă este la CZ (după sistemul internaţional 10-20)
- filtre:
  - 100-3000 Hz optim pentru unda I
  - 10-1500 Hz optim pentru unda V
- timp de analiză: 10 ms pentru potenţialele precoce de trunchi cerebral; peste 10 ms la nou-născuţi sau neuropatii grave
- mediere: 1000-2000 de răspunsuri

Unde şi generatori (figura 20)

- unda I este generată de N. acustic în cohlee
- unda II este generată de nervul acustic între conductul auditiv intern şi trunchiul cerebral (*far-field* potenţial)
- unda III este generată de nervul cohlear ipsilateral şi/sau fibre aferente ale nucleului olivar superior şi/sau potenţiale *far-field* ale nervului acustic

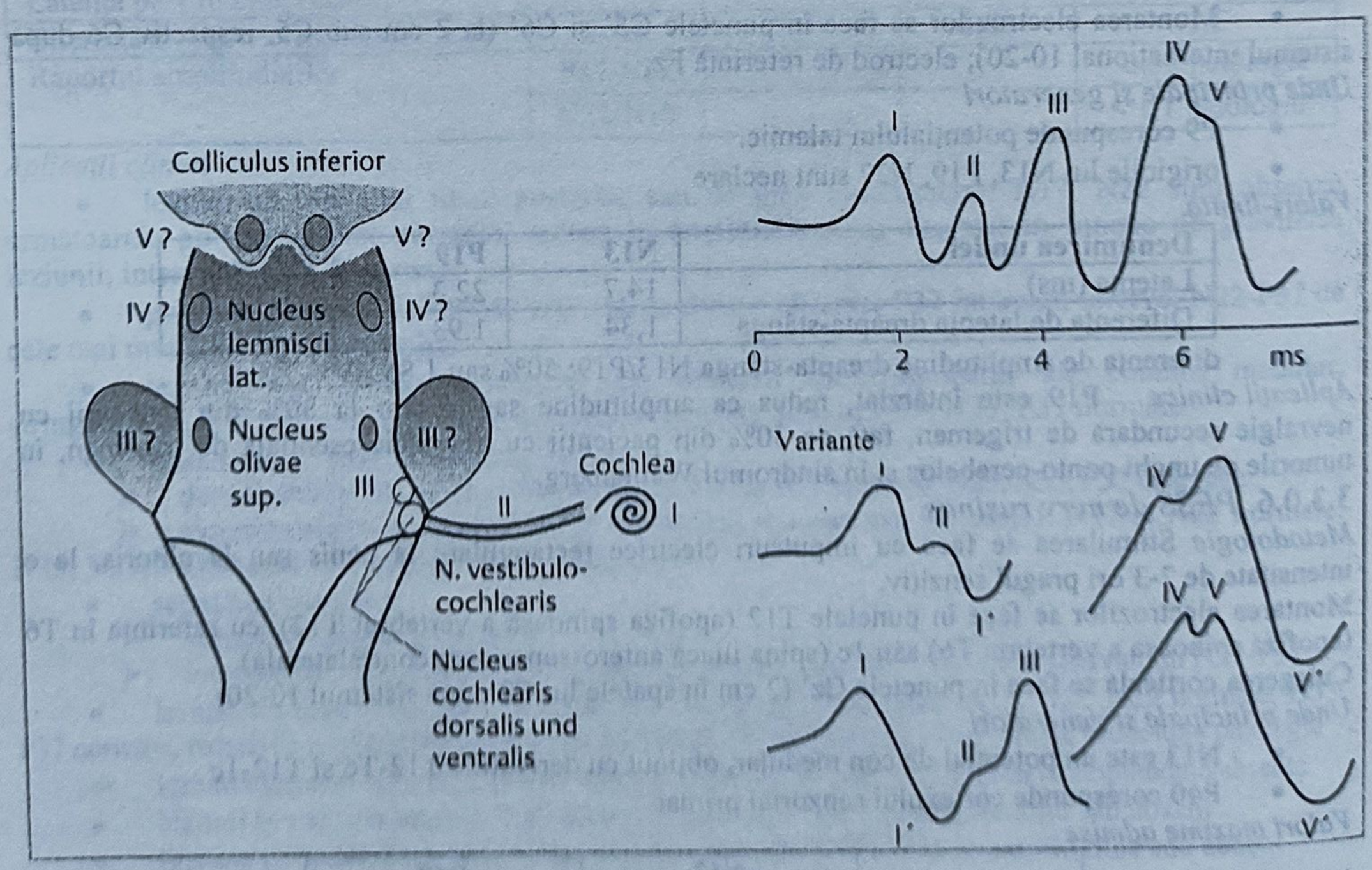

Fig. 20. Unde şi generatori ai PEA

- complexul IV/V este generat de nucleul olivar contralateral sau bilateral şi/sau potenţiale *far-field* ale fibrelor din striile medulare şi/sau potenţiale postsinaptice ale neuronilor din nucleul cohlear

Influenţe fiziologice

- vârsta: creşterea tuturor latenţelor cu circa 0,3 ms între 25 şi 67 ani
- sexul: latenţă mai scurtă (până la 0,2 ms) la femei
- frecvenţa de stimulare peste 20 Hz determină creşterea tuturor latenţelor şi scăderea amplitudinii undelor I şi III
- intensitatea de stimulare: scăderea intensităţii de stimulare determină o creştere a latenţelor absolute ale undelor, fără a modifica intervalele dintre unde

Latenţa undelor şi latenţe *interpeak*

Unda	**I**	**III**	**V**
Latenţa (ms)	1,11-1,87	3,18-4,04	4,87-6,03
Diferenţa dreapta-stânga	0,28	0,28	0,34
Interval	**I-III**	**III-V**	**I-V**
Diferenţa dreapta-stânga	1,65-2,59	1,41-2,26	3,28-4,64
	0,39	0,34	0,50

Aplicaţii clinice

- disfuncţii cohleare cu deficienţă de auz la tonuri înalte, presbiacuzie, medicaţie ototoxică: creşte latenţa undei I, scade amplitudinea undei I, scade raportul amplitudinii I/IV
- disfuncţie cohleară cu deficienţă de auz la tonuri joase: nici o modificare a PEA
- disfuncţie retrocohleară (neuropatie diabetică): de cele mai multe ori creştere a latenţei *interpeak* I-III bilateral
- neurinom de acustic, alte tumori de unghi ponto-cerebelos: creşte intervalul I-III ipsilateral, eventual reducerea suplimentară a amplitudinii undelor III-V, eventual creşterea intervalului III-V la dimensiuni ale tumorii de peste 2-4 cm
- leziune de trunchi cerebral (ischemică, traumatică, tumorală): în funcţie de localizare şi dimensiune, undele III-V sunt întârziate şi/sau reduse ca amplitudine
- afectarea trunchiului cerebral în scleroza multiplă: creşte latenţa undelor III-V, creşte intervalul III-V, scade amplitudinea undelor III-V
- proces expansiv supratentorial: scăderea amplitudinii undei V; creşterea latenţei undei V
- coma progresivă: reducerea secvenţială a amplitudinii undei V, mai târziu fiind afectate unda IV, apoi undele III, II, I
- monitorizarea hipertensiunii intracraniene: scăderea amplitudinii şi creşterea latenţei undei V

3.3.0.8. *Potenţiale evocate vizuale (PEV) prin pattern*

Metodologie Stimularea prin tabla de şah realizează alternanţa între pătrăţelele albe şi negre. Pentru stimularea întregului câmp, dimensiunea patternului trebuie să fie >8°; dimensiunea recomandată pentru stimularea pe hemicâmp trebuie să fie >10-16°. Dimensiunea pătratului pentru stimularea retinei centrale trebuie să fie 12-16' sau 28-32', iar pentru stimularea retinei periferice 50-90'. Contrastul dintre pătratul negru şi cel alb trebuie reglat la 50-80%, luminescenţa mijlocie a câmpului de stimulare să fie >100 cd/m^2, iar luminescenţa mijlocie de fundal 20-40 cd/m^2. În cazul stimulării pe întregul câmp vizual, privirea va fi fixată în centrul ecranului; la stimularea pe hemicâmp, privirea va fi fixată la 1° excentric în hemicâmpul nestimulat. Frecvenţa de stimulare recomandată este de 0,5-2 Hz.

Montarea electrozilor

- pentru o înregistrare orientativă cu stimularea întregului câmp vizual se efectuează culegerea în punctul medio-occipital (MO), situat la 5 cm deasupra inionului, cu referinţă în punctul medio-frontal (MF), situat la 12 cm deasupra nasionului
- pentru o înregistrare de precizie cu stimularea întregului câmp vizual se efectuează culegerea în punctele MO, ochiul stâng şi ochiul drept (LO, RO), situate la 3 cm lateral faţă de MO, cu referinţă în MF
- pentru înregistrarea electroretinogramei (ERG) la canalele menţionate mai sus se adaugă cel care realizează culegerea la nivelul corneei sau al pleoapei inferioare

- stimularea pe hemicâmp implică utilizarea a 5 derivații, cu electrozi de culegere în MO, LO, RO, temporal stâng și temporal drept (LT, RT) la 10 cm lateral față de MO, cu referința în MF
- stimularea este monoculară, cu corectarea viciilor de refracție
- filtrul utilizat este de 0,5-300 Hz
- timpul de analiză: 300-500 ms
- mediere : 100-200 răspunsuri

Potențiale și structuri generatoare

- ERG: N35 (unda *a*, generată de celulele amacrine), P50 (unda *b*, generată de celulele ganglionare retiniene), N95 (unda *c*, generată de celulele ganglionare retiniene)
- la înregistrarea PEV se înscriu ca deflexiuni principale undele N75, P100 și N145 generate de cortexul vizual, analizându-se latența dintre undele P50-P100 și amplitudinea complexelor N75-P100 și P100-N145 (pentru PEV) și N35-P50, P50-N95 (pentru ERG). Este utilă studierea raportului amplitudinilor N75-P100/N35-P50

Influențe fiziologice și tehnice

- vârsta determină o creștere a latenței undei P100 cu circa 4 ms între 20 și 60 de ani
- sexul: la femei se constată o latență mai mică a undei P100
- atenția: în cazul diminuării atenției sau al unei fixări insuficiente se constată reducerea amplitudinilor
- frecvența excitației: maximul de amplitudine al undei P100 se obține între 5-8 Hz
- luminescența: la reducerea luminiscenței se constată creșterea latenței și reducerea amplitudinii undei P100
- contrastul: scăderea contrastului reduce amplitudinea undei P100
- dimensiunea câmpului: creșterea dimensiunii câmpului vizual stimulat determină creșterea amplitudinii undei P100
- dimensiunea pătratului de stimulare: la stimularea foveală se constată creșterea amplitudinii lui P100 utilizând pătrate mai mici; la stimularea parafoveală se constată creșterea amplitudinii lui P100 utilizând pătrate mai mari
- lateralizarea paradoxală: la stimularea hemicâmpului, maximul de amplitudine al lui P100 este ipsilateral față de câmpul stimulat (orientarea potențialului generator este variabilă)

Valoarea normală a latenței undei P100 este de 115 ms, cu o diferență dreapta-stânga de maximum 10 ms.

Aplicații clinice

- degenerescența maculară: reducerea amplitudinii ERG
- glaucom: reducerea amplitudinii ERG asociată cu creșterea latenței undei P100
- nevrită optică: ERG nesemnificativă. În stadiul acut se constată o reducere a amplitudinilor proporțional cu scăderea acuității vizuale; în stadiul cronic, dacă s-a produs o demielinizare focală răspunsul este întârziat, normal configurat
- disfuncția prechiasmatică determină anomalii ale traseelor în ambele hemicâmpuri ale aceluiași ochi
- disfuncția retrochiasmatică determină anomalii ale traseelor în același hemicâmp al ambilor ochi
- anomaliile chiasmatice mediane determină creșterea latenței sau diminuarea amplitudinii lui P100 la stimularea pe hemicâmpurile temporale
- anomaliile chiasmatice laterale determină creșterea latenței sau diminuarea amplitudinii lui P100 la stimularea pe hemicâmpurile nazale
- scleroza multiplă alterează PEV prin pattern în următoarele procente:
  - SM sigură – 84% PEV anormal
  - SM probabilă – 62 % PEV anormal
  - SM posibilă – 36% PEV anormal
- cecitatea corticală determină întotdeauna modificări semnificative
- epilepsia mioclonică și epilepsia fotosenzitivă determină unde P100 de mare amplitudine

3.3.0.9. *PEV prin flash*

Metodologie Stimularea se face monocular, în manieră *transient* PEV, când se utilizează un stroboscop ori o diodă emițătoare de lumină (LED) cu frecvența de 0,1-2 Hz, sau în manieră *steady state* cu frecvența de 30-40 Hz.

Înregistrarea Electrodul de culegere este plasat în punctul medio-occipital (MO) situat la 5 cm deasupra inionului, cu referință în punctul medio-frontal (MF) la 12 cm deasupra nasionului. Opțional LO, RO (5 cm lateral față de MO).

- pentru înregistrarea ERG, electrodul de culegere este plasat la baza nasului, iar electrodul de referință la urechea ipsilaterală ochiului stimulat
- filtru: 0,5-300 Hz
- timpul de analiză: 500-1500 ms
- medierea: 100-200 de răspunsuri

Unde principale și generatori

- pentru componenta ERG, generatorii sunt:
  - unda *a* – stratul receptor;
  - unda *b* – celulele Muller;
  - unda *c* – epiteliul pigmentar.
- pentru componentele PEV, în intervalul 40-280 ms se înscriu 7 deflexiuni, unda principală P100 (unda IV după notația inițială) având latență medie de 120 ms. Structurile generatoare nu se cunosc în amănunt. Traseele sunt caracterizate de o mare variabilitate interindividuală în privința morfologiei și a latențelor. Atenția, închiderea ochilor, influența luminozității sunt mai puțin importante în comparație cu PEV prin pattern. Se consideră că după vârsta de 55 ani se înregistrează o creștere a latențelor undelor principale

3.3.0.10. *P300*

Metodologie Stimularea presupune desfășurarea randomizată de aproximativ 80% stimuli indiferenți asociați cu 20% stimuli-țintă care trebuie luați în considerație (stimuli acustici cu o înălțime diferită a tonului, stimuli vizuali sau electrici cu caractere particulare).

Înregistrare Electrozii de culegere sunt plasați în zonele corticale de proiecție: FZ, CZ, PZ (după sistemul internațional 10-20), cu referință A1/A2.

- filtru: 0,1-70 Hz
- timp de analiză: 500-1000 ms
- medierea necesită analiza a 100-200 de răspunsuri

Stimulii indiferenți și stimulii-țintă sunt amestecați neregulat și răspunsurile sunt mediate separat. Când ambele categorii de stimuli sunt ignorate, produc un răspuns similar. Când stimulii-țintă sunt așteptați, stimulii indiferenți produc aceleași unde ca și stimulii ignorați, dar stimulii-țintă sunt urmați de o undă pozitivă achizițională, P300.

Aplicații clinice

- în demență scade amplitudinea în derivațiile centrale, parietale, temporale și occipitale și crește amplitudinea în derivația frontală
- în schizofrenie se constată scăderea amplitudinii, pe dreapta mai mult ca pe stânga în toate derivațiile; în hebefrenie amplitudinea scade în derivația frontală

3.3.0.11. *Stimularea magnetică transcranială. Potențiale evocate motorii (PEM)*

Principiu Stimularea magnetică transcranială studiază funcționalitatea eferențelor motorii centrale din tractul cortico-spinal.

Metodologie Stimularea magnetică transcranială se realizează cu un aparat în care descărcarea unui condensator produce un curent ce este trecut printr-o bobină generatoare de câmp magnetic. Câmpul magnetic produs pătrunde în mediile înconjurătoare (creier, măduva spinării, nerv periferic) și va genera curenți ce vor excita structurile menționate. Stimularea electrică directă a cortexului generează unde D prin stimularea celulelor piramidale. Excitarea magnetică generează undele I prin excitarea celulelor piramidale, acțiune mediată de interneuronii cerebrali. Latența undelor este cu 2-3 ms mai mare decât prin stimularea electrică directă.

- stimularea spinală (electrică și magnetică) realizează activarea rădăcinilor spinale la nivelul găurilor de conjugare
- timpul de conducere motorie centrală (TCMC) se calculează făcând diferența dintre timpul total de conducere de la cortex la mușchi și timpul de apariție a răspunsului la stimularea rădăcinilor. Reproductibilitatea implică efectuarea a cel puțin 4-6 repetări

Influențe fiziologice

- preactivarea voluntară a mușchiului: amplitudinea răspunsului crește dacă subiectul efectuează o contracție voluntară moderată a mușchiului de la nivelul căruia se va face culegerea. Complexitatea potențialelor de răspuns (amplitudine, suprafață, durată) crește prin fenomenul de recrutare a motoneuronilor
- poziția corpului influențează nivelul de excitație al flexorilor și al extensorilor (răspunsurile sunt diferite în poziția culcat, șezând sau în picioare)
- dimensiunea corpului influențează direct proporțional latența, dar nu modifică TCMC
- vârsta: se constată o creștere redusă a latenței odată cu creșterea în vârstă, în primul rând o întârziere periferică
- temperatura corpului: latența crește o dată cu creșterea temperaturii corpului

Valori maxime admise

	Latență cortico-musculară (ms)	Timpul de conducere motorie centrală (ms)
M. abductor digiti minimi	25,9	9,0
M. biceps brachii	14,5	9,0
M. tibialis anterior	34,0	18,8

Aspecte morfologice patologice

- *răspunsuri musculare absente sau reduse ca amplitudine*: Se datorează întreruperii transmiterii impulsului nervos prin leziuni structurale sau degenerative ale căilor corticospinale care produc diminuarea accentuată a excitabilității motoneuronilor. Undele D, respectiv I au o amplitudine scăzută sau sunt dispersate
- *răspunsurile musculare întârziate*: Se explică prin reducerea conducerii impulsurilor prin fibrele groase mielinizate ale tractului corticospinal. Sunt recrutați numai motoneuronii cu axoni subțiri, ce au viteză de conducere mai mică, realizându-se o diminuare pronunțată a amplitudinilor sau o dispersie a undelor D, respectiv I în tractul corticospinal

Corelații clinice

- scleroza multiplă determină anomalii asimetrice, cu creșteri ale latențelor până la de două ori valoarea contralaterală, creșterea TCMC, reducerea amplitudinilor până la dispariția completă a răspunsului muscular, durata prelungită a răspunsului muscular
- boala neuronului motor: în general anomalia este simetrică, creșterile latențelor sunt reduse, TCMC crește ușor, amplitudinile se reduc până la dispariția completă a răspunsului muscular, durata răspunsului muscular este diminuată, iar amplitudinile sunt reduse și după stimularea spinală
- accidentul vascular cerebral: modificările sunt numai pe partea afectată clinic, cu latențe crescute, creșterea TCMC, durată redusă sau dispariția completă a răspunsului muscular
- mielopatia cervicală: modificările sunt în general bilaterale, cu creșterea moderată a latențelor și creșterea moderată a TCMC, reducerea moderată a amplitudinilor, rar dispariția totală a răspunsului motor muscular. În mod obișnuit, musculatura distală a membrelor superioare este mai afectată decât musculatura proximală
- traumatismul vertebro-medular determină anomalii bilaterale, cu reducere pronunțată a amplitudinilor, dispariția completă a răspunsului muscular, mai rar creșterea latențelor sau a TCMC
- parapareza spastică ereditară: răspunsurile musculare pot fi normale sau reduse ca amplitudine
- pareze psihogene: latențe și amplitudini normale

3.3.0.12. *Neurografie facială electrică și magnetică*

Principiu Cercetarea nervului facial și a cortexului motor corespunzător în trei puncte diferite, cu stimulare extra- și intracraniană în scopul unei mai bune localizări a leziunii.

Metodologie

- locuri de stimulare
  - ➢ orificiul stilo-mastoidian (ElStim) pentru studiul latenței periferice utilizând stimularea electrică
  - ➢ în canalul facial, stimulare magnetică cu bobină parieto-occipitală (CanStim) ce permite calcularea timpului de conducere transosos (CanStim-ElStim)
  - ➢ cortexul frontal se stimulează magnetic (CxStim), permițând calcularea timpului de conducere cortico-proximal (CxStim-CanStim)
- culegerea se face în mușchiul nazal, alternativ cu mușchiul orbicular al ochiului și mușchiul mentonier, utilizându-se electrozi de suprafață

Aplicații clinice

- pareza facială centrală – CanStim mereu normal
- pareza facială periferică idiopatică – CanStim mereu patologic, cu dispariția sau reducerea la un grad înalt a potențialului de acțiune musculară
- poliradiculonevrita craniană – potențialul de acțiune musculară normal după CanStim în faza timpurie, timpul cortico-proximal prelungit, traseu patologic adesea și pe partea opusă intactă clinic.

Valori maxime admise

	Latența (ms)
ElStim*	5,1
CanStim	6,4
CxStim	14,7
Timp de conducere transosos	1,9
Timp de conducere cortico-proximal	9,9

* Diferențele de amplitudine peste 50% dreapta-stânga sunt patologice.

3.4. Bazele diagnosticului cu ultrasunete la arterele cervico-cerebrale

A. Hetzel (versiune medicală de D. Baltag)

3.4.0.1. *Generalități*

Principiu Ultrasunetul cu o frecvență de 2-10 MHz face audibilă curgerea sângelui prin utilizarea efectului Doppler.

Metodologie Producerea ultrasunetului se realizează prin aplicarea unui curent electric pe un cristal piezoelectric ce transformă energia electrică în unde sonore. Efectul Doppler constă în modificarea frecvenței undei ultrasonice când este reflectată de un corp în mișcare. Sunt două tipuri de examinare Doppler:

- cu emisie continuă de sunet (*continuous wave*, CW), oferind informații despre viteza medie de deplasare a sângelui prin vasul examinat
- cu emisie pulsată de sunet (*pulsed waves*, PW), oferind informații despre viteza sângelui într-un anumit punct din lumenul vascular

Procedeul cu ultrasunete

- **metoda Doppler**: frecvența ultrasunetului detectat este proporțională cu viteza curgerii sângelui, cu frecvența de emisie și cu unghiul dintre fasciculul sonor și direcția de curgere a sângelui (cosinus α)
- prelucrarea de semnal utilizează analiza spectrală Fourrier prin care semnalele Doppler complexe sunt divizate în segmente de timp și sunt transformate într-un spectru de distribuire a densității cu înscrierea frecvențelor pe ordonată, timpul pe abscisă și amplitudinea pe axa Z. Utilizarea diferitelor sonde:
  - 8 MHz CW: sonografie Doppler a arterelor și venelor periorbitale
  - 4 MHz CW, PW: sonografie Doppler a arterelor cervico-cerebrale
  - 2 MHz PW: sonografia Doppler intracraniană și a arcului aortic
- procedeul echo-puls (sistem B) permite obținerea de imagini transversale sau longitudinale ale arterei prin rotația sondei concentrând imaginile ecografice în sistem B cu Doppler pulsatil. Această metodă permite, de asemenea, calcularea debitului de flux într-o anumită zonă. Utilizarea diferitelor sonde:
  - sistem B 5-10 MHz: artere supraaortice
  - sistem B 2-2,5MHz: cercetare intracraniană
- sonografia duplex codată color evidențiază vasele de la baza craniului, evidențiind alterări de flux prin modificări de culoare

3.4.0.2. *Tehnica de examinare*:

Examinarea extracraniană

- sonografia CW (4-8MHz)
- examinarea arterelor periorbitale cu compresia A. temporale/A. faciale: creşterea frecvenţei ultrasunetului detectat sub compresie semnifică alimentarea externă (retrogradă) a arterelor periorbitale cauzată de stenoze sau ocluzii ale A. carotide interne
- examinarea A. carotide comune proximale: diminuarea fluxului Doppler diastolic final cu cel puţin 30% corespunde unei "externalizări" a A. carotide comune, reflectând o stenoză strânsă sau ocluzia A. carotide interne ipsilaterale
- examinarea arterei carotide comune cu sonda de 44 Hz CW în zona bifurcării carotidei: A. carotidă internă are sunet diastolic, iar sunetul sistolic este de frecvenţă mai joasă. A. carotidă externă nu are sunet diastolic, iar sunetul sistolic are o frecvenţă înaltă
- examinarea arterei vertebrale se face prin aşezarea sondei de 4 MHz caudal şi dorsal în raport cu mastoida
- sistem B şi Doppler-angiografia codificată color. Scopul explorării este de a evidenţia:
  - modificările aterosclerotice ale pereţilor şi ale stenozelor mai mici de 50%
  - lungimea şi grosimea plăcii
  - lumenul restant
  - ecogenitatea plăcii (eventual sângerarea plăcii)
  - suprafaţa plăcii

Tehnica examinării transcraniale

- PW-sonografie Doppler. Este o completare a examinării extracraniene, care, în funcţie de poziţia şi direcţia sondelor, furnizează informaţii despre existenţa şi sensul fluxurilor arterelor intracerebrale. Cercetarea arterelor cerebrale se face prin trei ferestre:
  - transtemporal: întregul cerc arterial Willis, trunchiurile arterelor sylviene şi arterelor cerebrale anterioare
  - transorbital: sifonul carotidian, artera cerebrală anterioară şi artera oftalmică
  - transoccipital: arterele vertebrale şi artera bazilară

Utilitate Metoda permite evidenţierea de:

- stenoze intracraniene: la examinarea dreapta-stânga se obţin diferenţe de frecvenţe Doppler peste 100%
- ocluzii proximale sau distale ale arterelor intracraniene
- consecinţe hemodinamice ale unor stenoze severe în porţiunile extracraniene

Cercetarea rezervei vasomotorii

- **principiu**: creşterea pCO_2 produce vasodilataţie, de aici corelaţia dintre pCO_2 şi viteza de curgere a sângelui (măsurată prin frecvenţe Doppler) în artera cerebrală mijlocie
- **metodologie:**
  - hipercapnie prin inspirarea unui amestec de 5-7% CO_2
  - hipocapnie prin hiperventilaţie
  - măsurarea pCO_2 în aerul expirat

Evaluarea rezervei vasomotorii se face după aspectul curbei de răspuns:

- normal: 2-4% per mmHg CO_2
- limitat: 1-2% per mmHg CO_2

- epuizabil: 0-1% per mmHg Co_2
- **semnificaţie:** constatările evidenţiază capacitatea de supleere a poligonului Willis

3.4.0.3. *Depistarea stenozelor*

Criterii de diagnostic pentru stenoza de A. carotidă

- **criterii directe:** frecvenţa sistolică maximală în zona stenozei:
  - < 4 kHz: stenoză sub 50%
  - 4-5 kHz: stenoză de 50%
  - > 7 kHz: stenoze severe, în jur de 80%
- **criterii indirecte:**
  - modificările amintite mai sus pentru artera oftalmică şi artera carotidă comună
  - turbulenţă poststenotică cu o viteză de curgere a sângelui în scădere
  - creşterea indicelui de rezistenţă în amonte
  - diferenţă a vitezei de curgere dreapta-stânga
  - frecvenţe maximale şi pulsatilitate reduse ale arterei cerebrale mijlocii
- **importanţa metodei:**
  - în cazul existenţei unei experienţe suficiente, metoda oferă o mare siguranţă diagnostică în evaluarea macroangiopatiilor în spaţiul bifurcaţiei carotidiene (de aceeaşi valoare cu angiografia cerebrală selectivă)
  - dovada directă sau indirectă a ocluziilor arterelor cervico-cerebrale
  - clasificarea timpurie a etiologiei ischemiilor cerebrale (hemodinamic, cardio-embolic, arterio-arterial embolic, microangiopatic
  - posibilitatea planificării terapiei acute specifice şi a profilaxiei secundare

3.5. Diagnosticul lichidului cefalo-rahidian

R. Kaiser (versiune medicală de D. Baltag)

3.5.0.1. *Puncţia lombară*

Procedeu

- poziţia bolnavului: în şezut sau în decubit lateral, cu flectarea maximă a coloanei vertebrale
- locul de puncţionare recomandat este spaţiul dintre vertebrele L4 şi L5, identificat pe linia care uneşte crestele iliace.
- puncţionarea este precedată de dezinfectarea corectă a pielii regiunii lombare
- anestezia locală nu se recomandă, deoarece este eficientă numai pentru piele; durerea propriu-zisă apare la contactul cu periostul, dura-mater şi eventual o rădăcină
- puncţionarea se face cu un ac cu mandrină între apofizele spinoase ale vertebrelor L3 şi L4 sau L5 şi L5
- după puncţie, se recomandă odihnă la pat (1-24 de ore), pentru a preveni complicaţiile post-puncţionale

Complicaţii La puncţionarea cu ace obişnuite se înregistrează în 20-40% din cazuri complicaţii postpuncţionale. Utilizând ace atraumatice, complicaţiile se reduc la 2%.
Complicaţiile postpuncţionale sunt reprezentate de cefalee (2-20%), vertij (12%), greţuri şi vomă (19%), diplopie, tinitus, hipoacuzie, hematom subdural sau higromă.

Contraindicaţii:

- hipertensiunea intracraniană: în caz de suspiciune de hipertensiune intracraniană, normalitatea examenului fundului de ochi nu este suficientă pentru a exclude pericolul; este necesar examen CT cerebral
- diatezele hemoragice: puncţia lombară este contraindicată în cazul unui timp de sângerare patologic (normal, până la 6 minute), trombocitopenie (sub 50.000) sau deficienţă funcţională a trombocitelor, tratament anticoagulant oral cu timp Quick sub 60%

3.5.0.2. *Valori normale*

- **presiunea** la puncţia lombară în poziţia culcat este de 6-22 cm H_2O şi în poziţia în şezut de 15-24 cm H_2O
- **celule:** <5/µl
- **raportul limfocite/monocite:** 7: 3
- **albumina** reflectă integritatea barierei hemato-lichidiene
  - valori normale: proteine totale <450mg/l, coeficientul albuminei $<8\times10^{-3}$ (raportul albumină LCR/albumină plasmatică)
  - dependenţa de vârstă a coeficientului de albumină:
- până la 15 ani: normal $< 5\times10^{-3}$
- până la 40 ani: normal $< 6{,}5\times10^{-3}$
- până la 60 ani: normal $< 8\times10^{-3}$
- **imunoglobuline**
  - indexul IgG $= \frac{\text{IgG (LCR)} \times \text{albumina (ser)}}{\text{IgG (ser)} \times \text{albumina (LCR)}}$, patologic >0,7, semnificând sinteză IgG intratecală
  - în mod normal, în LCR nu se sintetizează IgG, IgM sau IgA; în mod patologic, rata de sinteză >0%
  - indexul anticorpilor este prezentat în tabelul de mai jos
- **glucoza**: coeficientul LCR/sânge normal >0,5; în cursul unei boli infecţioase se modifică rapid
- **lactat**:
  - normal: 1,5-2 mmol/l (în funcţie de metodă)
  - patologic: >3,5 mmol/l, cu modificare treptată în cursul unei boli infecţioase
  - valori crescute în cursul infecţiilor (bacterii, ciuperci) sau al ischemiei datorate glicolizei anaerobe

3.5.0.3. *Modificări generale ale parametrilor LCR*

Celularitatea

- "pleiocitoza de stimulare": 5-30 celule/µl, preponderent monocite şi granulocite
  - cauze: artificial (după o puncţie anterioară), infarct cerebral, hemoragie cerebrală, tumoare cerebrală, varicela-zoster ganglionară, meningo-encefalită virală, meningită micotică
- pleiocitoza semnificativă >30 celule/µl
  - < 500 celule/µl: meningită acută virală, meningită micotică, meningită TBC, neuroboreliozâ, neurosifilis, abces cerebral
  - >500 celule/µl: meningită purulentă
- celule patologice: limfocite activate, monocite activate, granulocite, eozinofile, eritrocite, eritrofagi, siderofagi, celule tumorale (raport nucleu/citoplasmă modificat)

Albumina Cauzele afectării barierei hemato-lichidiene (cu sau fără pleiocitoză):

Evidenţiere (coeficientul albuminei $\times10^{-3}$)	**Cauze posibile**
Uşoară (< 10)	Scleroză multiplă, scleroză laterală amiotrofică, polineuropatie alcoolică
Medie (10-20)	Meningo-encefalite aseptice, infarct cerebral, polineuropatie diabetică
Severă (>20)	Poliradiculonevrită acută (sindromul Guillain-Barré), neuroboreliozâ, meningită purulentă, meningită TBC, encefalită herpetică

Imunoglobuline

- Evaluare cantitativă:

- Indexul IgG $= \frac{\text{IgG (LCR)} \times \text{albumina (ser)}}{\text{IgG (ser)} \times \text{albumina (LCR)}}$ normal <0,7

- Formula Reiber permite calcularea participării imunoglobulinelor produse intratecal (IgG, IgM, IgA); o rată de sinteză >10% are o semnificaţie net patologică.
- Cauzele sintezei Ig intratecale:

	IgG	IgM	IgA
Scleroza multiplă	++	(+)	(+)
Meningoencefalita virală	+	-	
Encefalita HIV	+	-	-
Neurosifilis	++	+	+
Neuroborelioza acută	+	++	(+)
Neuroborelioza cronică	++	(+)	+
Neurotuberculoza	(+)	-	++
Abces cerebral	(+)	(+)	+
Limfom non-Hodgkin	(+)	+	(+)

- evaluare calitativă

➢ prezența benzilor oligoclonale este criteriul cel mai sensibil al unei reacții imune în sistemul nervos central (la martorii sănătoși nu s-a depistat nici o bandă oligoclonală în LCR). Fenomenul este întâlnit în scleroza multiplă și în unele boli infecțioase

➢ determinarea nu este necesară dacă:

– indexul IgG < 0,4 și rata de sinteză a IgG = 0

– indexul IgG > 0,8 și/sau rata de sinteză a IgG >10%, deoarece în aceste cazuri lipsa sau depistarea benzilor nu oferă nici o informație suplimentară

Indexul anticorpi LCR/sânge

- este cel mai bun criteriu pentru depistarea agentului patogen al unei infecții a sistemului nervos
- valorile peste 2 la determinările de anticorpi prin metoda ELISA trebuie clasificate de cele mai multe ori ca patologice
- rezultate fals pozitive: în scleroza multiplă se poate ca indexul să fie crescut pentru virusul varicelo-zosterian, rubeolic, virusul parotiditei epidemice, fără existența unei infecții prin acești agenți patogeni (activare policlonală)

3.5.0.4. *Modificări specifice ale parametrilor LCR*

LCR hemoragic

- prezența unui lcr hemoragic impune recoltarea în 3 eprubete. Dacă în a doua și a treia eprubetă LCR este clar, se consideră că este o sangvinolență iatrogenă
- xantocromia este produsă de prezența hemoglobinei, bilirubinei și methemoglobinei, care depind la rândul lor de vechimea, intensitatea și continuitatea hemoragiei
- depistarea hemoglobinei în LCR se face prin măsurare spectral-fotometrică la 415 nm

➢ valori normale pentru extincție

- < 0,025 – normal
- 0,025-0,05 – sângerări pasagere
- 0,05-0,1 – sângerări prelungite
- 0,1 – sângerare subarahnoidiană sau intracerebrală

➢ sensibilitatea detectării sângerării subarahnoidiene în primele 2 săptămâni este de 100%, până la 3 săptămâni este de 70%, iar până la 4 săptămâni de 40%

➢ pentru a diferenția o sângerare iatrogenă de o hemoragie subarahnoidiană se efectuează determinarea comparativă spectral-fotometrică a hemoglobinei (400-550 nm) în lcr centrifugat și ser. În cazul unui incident la puncție, se înregistrează aceeași curbă de extincție în LCR și ser. După 6 ore de la producerea unei hemoragii subarahnoidiene se obține un vârf de extincție suplimentar la 450 nm datorită bilirubinei apărute după descompunerea hemoglobinei

- pleiocitoza de stimulare apare la 2 ore după sângerare, inițial limfo-granulo-monocitară; după 24 de ore dispar granulocitele
- eritrofagii apar la 4-18 ore de la sângerare și persistă aproximativ o săptămână
- siderofagii apar la 4 zile de la sângerare și persistă 4 săptămâni
- concentrația feritinei este o metodă complementară pentru depistarea/excluderea unei hemoragii subarahnoidiene, cu domeniul de referință < 10µg/l

LCR în infecții

- **criterii de diagnostic**

➢ proces infecțios general, cu prezența a cel puțin una dintre condițiile următoare:

- cifra totală a celulelor >30/µl
- prezența de limfocite activate
- depistarea unei reacții imunitare umorale

➢ meningita cronică: pleiocitoză >50 celule/µl după mai mult de 4 săptămâni

- **forme clinice:**

➢ meningita virală/bacteriană

	Bacterian	Viral
Număr celule	>500	<500
Tip celular	granulocite>limfocite	granulocite<limfocite
Albumina	>2000	<2000
Indice de albumină	>20	<20
Glucoză	<0,5	>0,6
Lactat (mmol/l)	>3,5	<3,5

➢ meningita TBC – celulele sunt reprezentate de leucocite, monocite, limfocite cu nucleu polimorf; albumina constant crescută, cu coeficient de albumină de $1,5\text{-}50\times10^{-3}$, sinteză intratecală de IgA>IgM și IgG, glicorahie scăzută

➢ neuroboreliozâ/neurolues: de cele mai multe ori pleiocitoză limfocitară (10-500 celule/µl). În neuroboreliozâ apar limfocite activate cu forme de rozete, albuminorahie crescută, sinteză crescută de imunoglobuline în funcție de stadiu: în forma acută IgM >> IgG și IgA, în forma cronică IgG>>IgA și IgM; glicorahie normală

➢ scleroza multiplă: sinteză IgG intratecală, pleiocitoză redusă (de cele mai multe ori <20 celule/µl, foarte rar până la 50 celule/µl), discretă alterare a barierei hemato-lichidiene (coeficient de albumină până la 12×10^{-3})

➢ infecții fungice: adesea numai pleiocitoză de proporții reduse (5-100 celule/µl), la început cu predominanța granulocitelor, mai târziu cu preponderența limfocitelor, alterare considerabilă a barierei hemato-lichidiene ($10\text{-}30\times10^{-3}$), ocazional sinteză intratecală de imunoglobuline (IgA, IgG), glicorahie scăzută

➢ parazitoze: pleiocitoză variabilă, ocazional creșterea eozinofilelor, alterare ușoară până la moderată a barierei hemato-lichidiene, sinteză intratecală de imunoglobuline

4. METODE TERAPEUTICE

4.1. Metode de tratament şi profilaxie a acccidentului vascular cerebral

A. Hetzel şi A. Hufschmidt (versiune medicală de Ursula Stănescu)

4.1.0.1. *Nimodipin (Nimotop)*

Acţiune: Creşte toleranţa ischemică în zona de penumbră, are acţiune foarte bună în infarctizările cerebrale ischemice, care se manifestă şi cu o zonă de penumbră (corticală şi subcorticală) şi deficite neurologice clare.

Indicaţii:

- **infarcte emisferice**
- **spasme în hemoragii subarahnoidiene**, pentru creşterea toleranţei ischemice; acţiunea în cazul spasmelor este controversată
- **encefalopatie microangiopatică** (encefalopatie aterosclerotică subcorticală): administrare permanentă, pentru creşterea toleranţei ischemice şi datorită acţiunii nootrope (creşte vigilenţa şi reactivitatea)

Utilizare practică:

- **în accidentul cerebral**
  - ➢ începerea tratamentului cât mai devreme posibil; eficace în primele 12 ore, acţiune îndoielnică între 12 şi 24 de ore după apariţia ischemiei, apoi ineficient
  - ➢ dozare: **oral:** 30-60mg de 4 ori/zi (în funcţie de tensiunea arterială), timp de 4 săptămâni; **parenteral** numai când nu este posibilă administrarea orală, iniţial numai sub control strict al tensiunii (la 15 minute); **perfuzare** cu 5 ml/oră; dacă tensiunea arterială ≥ 190/110 mmHg: 10ml/oră; **reducerea** dozei sau întrerupere la scăderea marcată a tensiunii arteriale (>20mmHg) în timpul tratamentului; valorile tensiunii nu au voie să scadă sub cele anterioare procesului ischemic
- **în hemoragia subarahnoidiană**: vezi p. 58
- **în encefalopatia microangiopatică**: 30 mg de 3 ori/zi per os, tratament de durată

Reacţii adverse:

- **generale**: scăderi nedorite ale tensiunii arteriale (TA), creşterea frecvenţei cardiace, alergodermie, senzaţie de căldură, afectări gastrointestinale, astenie, edeme periferice, insomnie, transpiraţie, trombocitopenie
- **neurologice/psihiatrice**: sindrom cefalalgic, ameţeli, insomnie, nelinişte motorie, agitaţie, eventual hiperkinezie şi depresie

Contraindicaţii: edem cerebral accentuat, hipertensiune intracraniană, tulburări hepatice grave, sarcină, contraindicaţii relative: insuficienţă renală (rata filtrării glomerulare <20 ml/min), hipotensiune arterială.

Interacţiuni:

- **intensificarea** acţiunii altor medicamente ce scad tensiunea arterială
- **creşterea concentraţiei de nimodipin** în sânge la administrare concomitentă de cimetidină, acid valproic sau suc de grepfrut
- scăderea biodisponibilităţii prin administrare anterioară cronică de antiepileptice cu inducere enzimatică

4.1.0.2. *Anticoagularea (generalităţi)*

Indicaţii

- **tratamentul acut** în *progressive stroke*, disecţia arterelor care irigă creierul, tromboză bazilară
- **profilaxia primară** în fibrilaţii
- **profilaxia secundară** după ischemii provocate prin mecanism embolic sau perturbarea circulaţiei intracraniene prin stenoze sau tromboze importante (→ p. 43)

Procedeu practic:

- **tratamentul acut**: heparinizare imediată după terminarea sau suprimarea sângerării
- **profilaxie primară**: Marcumar în doze mici după excluderea unei encefalopatii vasculare
- **profilaxia secundară**: iniţial heparinizare, iar după încetarea fazei acute trecerea la Marcumar (anticoagulante)

4.1.0.3 *Heparinizarea*: *Heparina nefracționată (HNF)*

Acțiune: ca factor III-complex AT-heparinic antagonist al trombinei și al factorului Xa.

Indicații:

- **profilaxia primară a tromboemboliilor** la pacienții cu risc crescut (în para-/hemiplegii)
- **tratament acut** în *progressive stroke*, stenoze preocluzive sau disecția arterelor care irigă creierul, tromboză bazilară
- **profilaxia secundară** (vezi p. 43) în faza acută după ischemii de natură embolică sau în cazul unor stenoze sau tromboze ale arterelor intracraniene

Controlul tratamentului

- **standard** creșterea de 1,5-2,5 ori a timpului de protrombină (TPT), față de valoarea de pornire
- **pacienți cu risc crescut** (trombi intracardiaci și intraluminali după tromboliză incompletă, tromboză bazilară): până la de 3,5 ori mai mare față de timpul de protrombină inițial

Complicații în accidente acute:

- **sângerări parenchimatoase**: 2-4%, dintre care 50% cu înrăutățirea stării neurologice
- **transformare hemoragică** (infarct hemoragic) 10-25%, în embolii cardiace până la 50%, rar cu agravări clinice
- **sângerări extracerebrale**: 2-3%

Antagonizare: protaminsulfatul (Protamin® i.v., 1000 U.I. protaminsulfat leagă 1000 U.I. heparină); dacă la 2 ore după întreruperea heparinei persistă sângerarea se administrează o altă doză de protaminsulfat corespunzătoare la 25-50% din ultima doză de heparină

Reacții adverse:

- **trombocitopenie indusă de heparină** (p. 76); semne de avertizare: scăderea concentrației trombocitelor la $< 150000 \times 10^9/l$
- reacții alergice, necroze ale pielii, alopecie (40% după administrare în doză mare), hipokalemie (inhibarea sintezei aldosteronului), creșterea transaminazelor (foarte frecvent), osteoporoză (în cazul tratamentului prelungit peste 3 luni)

Probleme:

- **diagnosticul de coagulare sub influența heparinizării**
  - ➢ relevant: AT III, Proteina S, Proteina C, APC
  - ➢ nerelevant: toți factorii singulari
- **creștere insuficientă a timpului de protrombină sub heparinizare**
  - ➢ lipsă de AT III (cauza cea mai frecventă); AT III poate fi stabilit și sub heparinizare
  - ➢ nivelul crescut al factorului VIII (de exemplu, în infecții), determină disociere între nivelul de heparină (eventual în sfera terapeutică) și timpul de protrombină (eventual în sfera subterapeutică), de aici stabilirea directă a nivelului heparinei

Contraindicații:

- **absolute**: hemoragii (mai ales gastrointestinale), iminență de avort, imediat după anestezie peridurală sau spinală, infarct ischemic pseudotumoral
- **relative**: encefalopatie hipertensivă

4.1.0.4. *Heparinizarea cu heparină cu moleculă mică*

Substanță	Preparat	Concentrație (unități anti-Xa /0,1 ml)
Dalteparină	Fragmin	1250
Enoxaparină	Clexane	1000
Nadroparină*	Fraxiparin	cca 1000

*Conținutul în substanță activă nu a fost indicat după standardele OMS.

Acțiune: antagonist mai ales al factorului Xa, mai puțin al trombinei; T1/2 (timpul de înjumătățire) mai lung decât UFH → administrare de 1-2 ori /zi, s.c.

Indicații:

- **profilaxia primară a tromboemboliilor** la pacienții cu risc mare (de exemplu, la para-/hemiplegie)
- **alternativă la heparina nefracționată** în caz de risc crescut de sângerări

- **în general, în accidentul ischemic acut** (2 x 0,4 ml pentru 10 zile) → îmbunătățirea prognosticului [379]

Dozaj: - în funcție de greutate: <50 kg: 2x4000 U; 50-70kg: 2x6000 U; >70kg: 2x8000 U.
Administrare: o dată pe zi în profilaxia trombozelor, de 2 ori pe zi în anticoagulare terapeutică.
Controlul (eficienței) terapiei: de regulă nu se face (dozaj conform unui protocol standard); la nevoie prin intermediul activității factorului Xa; la supradozare poate crește și TPT.
Complicații în ischemia acută: nu există o creștere suplimentară a incidenței față de complicațiile de hemoragie cunoscute pentru placebo.
Antagonizare, acțiuni adverse, diagnostic de coagulare: ca la heparina nefracționată.
Contraindicații: sângerări cerebrale masive.

4.1.0.5. *Marcumarizarea (anticoagularea)*

Preparate: Phenprocanmon: Marcumar, Phenpro ratiopharn, Falithram – tablete 3mg.
Acțiune: antagonist al vitaminei K; inhibitor al sintezei factorilor II, VII, IX și X, precum și al proteinelor C și S.
Indicații și fixarea dozei de întreținere.

Indicații	Valoare Quick*	INR**
Standard (p. 43): sursă cardiacă de embolie, embolie paradoxală	20-30% în primul an, apoi apreciere nouă a riscului individual	2-2,5
Pacienți cu risc mare (ex: mixom auricular, tromb auricular, anevrism ventricular); durata terapiei: în consens cu cardiologul	15-20% (excepții: pacienți > 75 ani nu sub 25% mai mult timp!)	3-7
Stenoză carotidiană inoperabilă (a doua alegere după inhibitori de agreganți plachetari), stenoză intracraniană severă (prima alegere)	20-30%	2-2,5
Disecții	în prima jumătate de an 2-30%, apoi, de regulă, AAS	2-2,5
Profilaxie primară în fibrilații auriculare	>= 40% timp îndelungat	1,5-2

*Valorile Quick se referă la analiza efectuată cu reactiv Innovin (Barter).
**INR = *International Normalized Ratio*: valoare de măsurare a timpului de tromboplastină care nu are legătură cu determinările de laborator; coeficient calculat din timpul de tromboplastină al pacientului și al unui martor normal, corelat cu indicele de senzivitate internațional (*International Sensitivity Index*) pentru tromboplastina utilizată; INR normal = 1, domeniu țintă pentru o marcumarizare cu doze mici INR = 1,5-2, dozare uzuală 2-3, dozaj ridicat INR = 3-5.
Reacții adverse:

- **sângerări**
  - *la INR* < 3: sângerări intracerebrale 0,2% /an; sângerări extracerebrale mai întinse: riscul nu este crescut comparativ cu placebo, sângerări extracerebrale mai mici (dermice, musculare, gingivale, epistaxis controlabil) 5% /an, comparativ cu 1,5% /an la placebo
  - la INR > 3: sângerări intracerebrale 0,4% /an, sângerări extracerebrale extinse 1,2% /an, comparativ cu 0,7% la placebo, sângerări extracerebrale reduse 8% /an, comparativ cu 4% la placebo, cumulativ: 20% sângerări în primii 5 ani
- **altele** necroze, urticarie, dermatoze, greață, inapetență, vomă

Antagonizare:

- **în decurs de câteva zile** pauză terapeutică, eventual fitomenadionă (Konakion®) 10-20 picături p.o.
- **imediată** FFP (*fresh frozen plasma*) sau 1000-2000 U plasmă PPSB sau 1000-2000 U plasmă PPSB și fitomenadion (Konakion) 10-20 picături

Probleme:

- **diagnosticul coagulării sub anticoagulante (marcumar)**
  - *relevant:* rezistența APC (mutația factorului-, V), Anticorp fosfolipidic, Anticorp anticardiolipinic, proteinele C și S
  - *nerelevant:* factori de coagulare dependenți de vitamina K (vezi mai sus)
- **scăderea insuficientă a valorii Quick sub administrare de marcumar** interacțiuni medicamentoase, postoperator, decompensare cardiacă, diurezã, diaree, adipozitate, hipotireozã, șoc etc.

Contraindicaţii:

- **absolute**: sângerări, hipertensiune prost tratată, microangiopatie generală (CT!), diateză hemoragică, afectare hepatică/renală severă (N-restant > 60mg%), endocardită lentă, sarcină, pacienţi proaspăt operaţi
- **relative** hipertensiune gravă, microangiopatie, diabet instabil/insulinodependent, decompensare cardiacă, *non-compliance*, vârstă peste 65 de ani, tratament cu salicilaţi şi alte medicamente (vezi mai sus)

Interacţiuni:

- **accentuarea acţiunii prin** fenilbutazonă şi derivaţi, *cloralhidrat*, cloramfenicol, tiroxină şi derivaţi, glucagon, derivaţi ai chinidinei, neomicină, colestiramină, acid nalidixic, sulfinpirazonă, *indometacin*, tolbutamidă, sulfonamide, diazoxid, *antibiotice*, anabolizante, clofibrat, salicilaţi, allopurinol, dibenzepine, mercaptopurină, metilfenidat, inhibitori MAO
- **reducerea acţiunii de către** *barbituraţi*, glutetiamid, griseofulvină, *glucocorticoizi*, contraceptive, rimactan, meprobamat
- **medicamente admise**
  - *analgezice*: morfină şi derivaţi, metamizol, paracetamol
  - *antiinflamatoare*: diclofenac, ibuprofen
  - *sedative*: benzodiazepime

4.1.0.6. *Inhibitori ai agregării trombocitare (IAT) – generalităţi*

Indicaţii:

- **deficite neurologice focale** după embolie arterio-arterială (arc aortic, artera carotidă comună şi internă, stenoze intracraniene hemodinamic nerelevante din teritoriul carotidian, stenoze intracraniene severe sau embolie cardiacă cu contraindicaţii faţă de marcumar, stenoze ale terminaţiei vertebro-bazilare
- **profilactic, după TEA**
- **alternativă la tratamentul cu anticoagulante** la fibrilaţie auriculară fără atriu dilatat şi la vârstnici de peste 75 ani; în defecte de valvă, valve înlocuite (chirurgical), prolaps de valvă mitrală

Privire de ansamblu:

Substanţa	Doză zilnică	Reducerea riscului, comparativ cu placebo	Acţiuni adverse importante
Aspirină (AAS)	300mg [16] 2x25mg [159]	22% 18%	sângerări, mai ales gastrointestinale
Aspirină + Dipiridamol [159]	2x(25mg AAS+ 200mgD)[1]	36%	sângerări gastrointestinale mai mult decât în cazul monoterapiei cu AAS; ischemie miocardică în insuficienţa coronariană gravă
Clopidogrel [20]	1x75mg	-26%[2]	sângerări, tulburări gastrointestinale
Dipiridamol [159]	2x200mg	16%	tulburări gastrointestinale, sângerări, ischemie cardiacă în caz de coronaropatie severă
Ticlopidin [295]	2x250mg	30%	agranulocitoză, tulburări gastrointestinale, colestază, sângeràri

[1]Începând cu septembrie 1998, sub denumirea ASASANTIN[R].

[2]Criterii incluse: infarct, accident cerebral; criterii-ţintă: deces, accident cerebral, infarct miocardic. Până în prezent nu există indicaţii sigure pentru profilaxia secundară accidentui cerebral; reducerea relativă a riscului comparativ cu AAS 325mg /zi pentru toate criteriile-ţintă absolut 8,7% (5,32% *versus* 5,83% /an).

Indicaţii diferenţiate:

- **standard**
  - AAS (300mg/zi) sau AAS + dipiridamol (un singur studiu)
  - la alte TIA sub AAS: clopidogrel
- **pacienţi cu risc mare**, fără indicaţii pentru TEA sau anticoagulare orală: clopidogrel sau AAS + dipiridamol
- **la afecţiune coronariană suplimentară**: clopidogrel
- **profilaxie secundară după intervenţie carotidiană** AAS (300mg/zi), în lipsa unei surse relevante de embolie, posibil chiar 100mg/zi

4.1.0.7. *Acid acetilsalicilic (AAS)*

Indicaţii: vezi mai sus la inhibitori de agregare trombocitară

Acţiune:

- **inhibarea agregării plachetare** indusă de colagen, prin blocarea sintezei de tromboxan A2
- **scăderea riscului de accident** după AIT, la bărbaţi cu 25%, după unele studii, la femei numai cu 15%; acţionează timp de o săptămână de la întreruperea administrării (se întrerupe înaintea unei operaţii)
- **latenţa acţiunii** 3-5 zile, durata acţiunii corespunzătoare duratei vieţii trombocitelor: 8-10 zile; nu împiedică progresivitatea unei stenoze

Dozaj: 300mg /zi p.o.; 325 mg /zi este doza cea mai scăzută pentru care s-a demonstrat că este la fel de eficientă ca doza ≥ 1000 mg /zi; şi dozele de < 100mg sunt active, dar nu există certitudini.

Acţiuni adverse: simptome gastrointestinale (24,3%), sângerări gastrointestinale (1,8%), reacţii alergice, bronhospasm, retenţie de sodiu şi apă.

Contraindicaţii: diateză hemoragică, astm bronşic, infecţii respiratorii cronice, ulcer gastric şi duodenal, deficit de glucoză-6 fosfat dehidrogenază, insuficienţă renală, disfuncţii hepatice grave, insuficienţă cardiacă.

Interacţiuni:

- **creşte concentraţia** de digoxină, barbiturice, litiu, antidiabetice orale
- **intensifică acţiunea** metotrexatului, a triiodatironinei şi sulfonamidelor
- **reduce acţiunea** antagoniştilor de aldosteron, diureticelor de ansă, antihipertensivelor, uricozuricelor

4.1.0.8. *Ticlopidin (Ticlid)*

Indicaţii:

- la contraindicaţii şi recidive sub tratament cu AAS
- semnificativ mai activ decât AAS după accident complet sau infarct lacunar
- la pacienţi cu risc mare (mai ales femei), la care se indică inhibitori de agregare trombocitară şi contraindicaţii pentru marcumar

Acţiune:

- latenţa de acţiune: 3-5 zile
- inhibarea formării punţilor de fibrinogen între trombocite induse de ADP
- scăderea riscului de infarct după AIT faţă de AAS cu 47% într-un an şi cu 21% după 3 ani [295]

Dozaj: 2x250mg /zi p.o.

Acţiuni adverse:

- agranulocitoză reversibilă (0,9%), administrare după avertizare şi numai dacă se asigură control prin medicul de familie; în primele 3 luni, bisăptămânal controlul formulei sanguine, apoi din 2 în 2 luni
- tulburări gastrointestinale, trombocitopenie, pancitopenie, hipolipidemie, hepatită, icter colestatic, creşterea transaminazelor (frecvent), reacţii dermice alergice, reacţii imunologice

Contraindicaţii: diateză hemoragică, tendinţe spre sângerări, leziuni organice cu tendinţă spre sângerare, accident vascular hemoragic în fază acută

Interacţiuni:

- a se evita asocierea cu anticoagulante
- scăderea concentraţiei de ticlopidină la administrare concomitentă de antiacide, creşterea concentraţiei de ticlopidină la administrarea concomitentă de cimetidină
- creşterea concentraţiei de fenitoină până la valori toxice
- antagonizat de metilprednisolon

4.1.0.9. *Clopidogrel (Plavix, Iscover)*

Indicaţii: capticlopidina

Acţiune: scăderea riscului de infarct cerebral cu 7,6% faţă de AAS, iar pentru morbiditate vascular-dependentă cu 8,7% (risc anual absolut: 5,3%, faţă de 5,83%).

Dozaj: 1x75mg p.o.

Acţiuni adverse:

- nu există risc mărit de agranulocitoză
- tulburări gastrointestinale (19%), afectare hepatică (3%), reacţii alergice dermice (7%)

Contraindicaţii: vezi ticlopidin

Interacţiuni: creşterea concentraţiei serice de clopidogrel la administrare de cimetidină

4.1.0.10. *Trombendarteriectomie carotidiană (TEA)*

Indicații:

- **sigure** în stenoză (peste 70%) carotidiană extracraniană cu simptomatologie clară (grad de stenoză locală); analiza subgrupelor arată un efect începând cu 80% [190]
- **nesigure,** dar probabil există efect favorabil:
  - în stenoza carotidiană extracraniană medie (50-70%) (domeniul neclar); alternativă terapeutică: inhibitori ai agregării trombocitare
  - în stenoze carotidiene severe asimptomatice se poate efectua TEA în centre de chirurgie vasculară / neurochirurgie cu morbiditate postoperatorie extrem de mică (sub 2% [1])

Procedură:

- de stabilit **disponibilitatea** pacientului pentru operație
- de stabilit **eficiența intervenției chirurgicale**
  - riscul operației
  - necesitatea tratamentului invaziv/neinvaziv a unei eventuale afecțiuni coronariene (coincidență frecventă cu stenoza carotidiană!)
- **completarea diagnosticului de medicină internă /cardiologie**
- **CT cranian** cu substanță de contrast pentru excluderea unui infarct recent, iar preoperator la 5 săptămâni după ultima ischemie pentru excluderea unei tulburări de barieră cu risc de sângerare intraoperatorie
- **angiografie** (pan-angiografie, minimum pe 3 artere); în centre specializate numai în cazul unui răspuns sonografic incomplet (perete vascular poststenotic, constatare intracraniană); operația carotidiană în lipsa efectuării angiografiei reduce riscul total cu 20-30%
- **momentul operației**
  - *în ischemia reversibilă* pe cât posibil direct după stabilirea diagnosticului preoperator
  - *în accidentul ischemic complet* după 5 săptămâni, în infarctizări mai mici și cu risc mare de recidivă, eventual mai rapid
- **preoperator**: întreruperea AAS (cu cel puțin 6 zile înaintea intervenției), pacienții cu risc vor fi heparinizați până la operație
- **postoperator**: inhibitori ai agregării plachetare

Complicații: deces sub 1%, accident vascular sever sau deces 3,7%, toate accidentele sau decesele 7,5% [546], procentajele depind de operator.

Prognostic:

- **în operații de stenoză** peste 95%, infarct ipsilateral poate apărea începând cu luna a doua cu o frecvență sub 1% / an
- **în cazul operației de urgență a unei obstrucții** prognosticul depinde de durata ocluziei:
  - în obturarea acută a arterei carotide interne și operație în decurs de 3-(6) ore: remisie în cea mai mare parte sau completă 50%, înrăutățire 10%, mortalitate 5%
  - în ocluzia acută a arterei carotide interne și operație în decurs de câteva zile, prognosticul depinde de durata și severitatea deficitului neurologic, de situația coronarelor și statusul local:
    - AIT, afectare coronariană asimptomatică, ateroscleroză locală: mortalitate sub 1%, morbiditate cca 7%
    - AVC grav, infarct cardiac, ateroscleroză extinsă: mortalitate cca 20%, AVC cca 20%, infarct cardiac cca 20%
- *rată de recanalizare*: dependentă de durata ocluziei: sub 3 zile peste 90%, o lună 40%; ACI deschisă permanent 2/3, din care 90% asimptomatic; reocluzie 1/3

4.1.0.11. *Angioplastie percutană transluminală (ATL) a arterei carotide*

- **generalități** dilatație prin balon a stenozelor pe cale endovasculară; materialul ateromatos se presează în perete
- **valoarea clinică** încă nesigură; raportări singulare de reușită în fibroză / stenoză de iradiere a arterei carotide interne
- **rata complicațiilor** aproximativ ca la TEA
- **rezultate de lungă durată** probabil mai slabe ca la TEA (rată crescută de restenozare), dar având în vedere faptul că timpul de observare nu este, în general, < 3 ani, nu se poate aprecia cu exactitate; se efectuează cercetări randomizate PTA versus TEA

4.2. Anticonvulsivante

A. Hufschmidt şi T.J. Feuerstein

4.2.0.1. *Generalităţi*

Substanţa	Prize	Doză zilnică	Concentraţi sangvină	Stare de echilibru după
Carbamazepin (CBZ)	3 (retard:2)	800-1600 mg	5-12 µg/ml	4 – 6(-7) zile
Clonazepam (CLN)	2 – 3	10-15 mg	0,03-0,08 µg/ml	4 – 6 zile
Ethosuximid (ETX)	1 – 2 (- 3)	500-1500 mg	40-100 µg/ml	4 – 8 zile
Gabapentin (GBP)	2 – 3	900-3600 mg	2-12 µg/ml	1 – 2 zile
Lamotrigin (LTG)	1 – 2	100-400 mg	1-4(-10) µg/ml	5 – 7 zile
Oxcarbazepin (OCB)	2	600-2400 mg	10-25 µg/ml	3 zile
Phenobarbital (PB)	1 - 2	100-200 mg	15-30 µg/ml	14 – 21 zile
Phenitoyn (Diphenyl-hydantoin, DPH)	1 – 2	200-500 mg	10-20 µg/ml	5 – 7(- 14) zile
Primidon (PRIM)	1 – 2 (– 3)	750-1000 mg	8-12 µg/ml	2 – 3 zile
Vaproat (VPA)	1 – 2	1200-1800 mg	60-120 µg/ml	2 – 6 zile
Vigabatrin (VGB)	1	2000-4000 mg	Nerelevant	3 zile

Interacţiuni cu alte medicamente: **interacţiuni active;** acţiune a anticonvulsivantelor asupra altor medicamente

(↑)/ (↓)	CBZ	DPH	VPA	PB	PRI
Antiaritmice	↓	↓		↓	↓
Aspirină		↑	↑		
Chinidină	↓	↓		↓	↓
Cloramfenicol	↕	↕	↕	↓	↓
Corticosteroizi	↓	↓			
Dicumarinice	↓	↓		↓	↓
Preparate digitalice	↓			↓	↓
Doxycyclin	↓				
Acid folic	↓	↓			
Contraceptive	↓	↓		↓	↓
Litiu	↑	↑			
Paracetamol				↓	↓
Piridoxin	↓	↓		↓	↓
Teofilină	↓	↓		↓	↓
Ticlopidin	↑				
Vitamina D	↓	↓		↓	↓

Fără interacţiuni active cunoscute la: benzodiazepine, ESX, VGB, LTG, GBP

Interacțiuni pasive acțiunea altor medicamente asupra anticonvulsivantelor

(↑)/ (↓)	CBZ	VPA	DPH	PB	PRIM	LTG	GBP
Etanol		(↓)[1]	↕	↑			
Antiacide		(↑)	(↓)				↓
Aspirină		↑	↑				
Ca^{++}-antagonist	↑						
Cloramfenicol			↑	↑			
Cimetidin	↑		↑				
Disulfiram			↑				
Eritromicină	↑						
Imipramin	↑		↑				
Isoniazid	↑		↑		↑		
Oleandomycin	↑						
Paracetamol			↑				
Fenilbutazonă			↑				
Sulfonamide			↑				
Teofilină		↑	↓				
Ticlodipin			↑				

[1] interacțiuni farmacodinamice

Fără interacțiuni pasive cunoscute cu: benzodiapine, ESX, VGB

	CBZ	DPH	VPA	PB	PRIM	ESX	VGB	LTG
CBZ	XX	↓	↓	(↓)	(↑)	(↓)		↓
DPH	(↓)	XX	↓	(↕)	↑	(↑)		↓
VPA	↕	(↑)	XX	↑	↑	↑		↑↑
PB	↓	(↕)	↓	XX	(↓)			↓
PRIM	↕	↕	↕	(↓)	XX			↓
ESX		(↑)				XX		
VGB		↓					XX	
LTG	↑							XX

4.2.0.2. *Carbamazepin (CBZ)*

Preparate:

- **Tegretal** tablete 200mg, retard tablete 200/400mg, suspensie (fără zahăr) 5ml=100mg
- **Timonil** tablete 200/400mg, retard tablete 150/300/600mg, soluție 5ml=100mg
- **Sirtal** tablete 200 mg, retard tablete 400mg

Indicații: atacuri (crize) focale și crize secundar generalizate tonico-clonice.

Dozaj: adulți 800-1200mg/zi (15-20mg/kg), la început se crește la fiecare 3-5 zile doza cu 100mg până la atingerea dozei individual active; copii: 10mg/kg, după prima săptămână, dacă este necesar, la 20-40mg/kg

Acțiuni adverse:

- **neurologice** oboseală, cefalee, vertij, vărsături, vedere neclară, diplopie, nistagmus, ataxie, hiperkinezie
- **psihice** acțiune psihotropă pozitivă (antidepresivă)
- **generale** alergie, osteopatie, afectare hepatică, leucopenie pasageră (reducerea dozei), lupus eritematos, sindromul secreției inadecvate de ADH; efect teratogen

Controale: înaintea începerii tratamentului control și analize ale sângelui și funcțiilor hepatice, în prima lună repetate săptămânal, apoi lunar.

Interacțiuni: în combinație, carbamazepina cu antidepresivele triciclice (terapia durerii!), prin inducția enzimatică de citocrom P450 de către carbamazepină → degradarea mai rapidă a antidepresivelor

Intoxicaţii: p. 232.

4.2.0.3. *Fenitoina (Difenilhidantoina, DPH)*

Preparate:

- **Epanutin** cps. 100mg, pentru perfuzie 250mg, suspensie 5ml=30mg
- **Phenhydan** tabl. 100mg, f.inj.5ml=250mg, 1 f. concentrat pentru perfuzare 50ml=750mg
- **Zentropil** tabl. 100mg, pentru inj.f. 5ml=230mg

Indicaţii: crize focale, crize secundar generalizate tonico-clonice.

Dozaj: adulţi: 200-500mg/zi, 5-6mg/kg, la început se creşte doza cu 100mg la fiecare 3 zile, începând cu doza de 300mg/zi, se creşte în trepte de 25mg; copii: 5-8mg/kg.

Acţiuni adverse:

- **neurologice** oboseală, cefalee, vertij, diplopie, nistagmus, ataxie, dizartrie, atrofie cerebeloasă ireversibilă, diskinezii (mai ales la copii), polineuropatie
- **psihice** nelinişte
- **generale**: alergii (sd. Stevens Johnson), hiperplazie gingivală, hipertricoză, hiperpigmentare, hirsutism, osteopatie, afectare hepatică, lupus eritematos, anemie megaloblastică, iritare locală la administrare i.v., efect teratogen

Controale: formula sangvină, probe hepatice, la tineri, înaintea începerii tratamentului fosfataza alcalină, ulterior la fiecare 6 luni.

Intoxicaţii: vezi p. 231.

4.2.0.4. *Valproat (acid valproic, VPA)*

Preparate:

- **Convulex** cps.150/300/500mg, soluţie, 1ml = 300mg
- **Ergenyl** tabl 150/300/500, Ergenyl retard tabl. 300mg, tabl. crono 300/500mg, soluţie 1ml = 300mg
- **Orfiril** tabl. 150/300/600mg, tabl. retard 300mg, soluţie 5ml = 300mg, sol. inj. 1f. = 300mg

Indicaţii: crize generalizate ca absenţe, *petit-mal* mioclonic, *grand-mal* de trezire, crize tonico-clonice generalizate, cu debut focal, crize neclasificabile.

Dozaj: adulţi 1200-1800mg/zi, 10-20mg/kg, la început se creşte doza la fiecare 5 zile cu 300mg; copii: 20-60mg/kg, cel mai adesea 20-30mg/kg.

Acţiuni adverse:

- **neurologice** tremor, vertij, vomă
  - ➢ *encefalopatie acută valproică* [43], în cazul valorilor serice aflate în domeniul terapeutic, în decursul primei săptămâni după începerea tratamentului, alterarea stării de conştienţă, creşterea frecvenţei crizelor, dizartrie, asterixis; modificări generale ale EEG, unde delta/intermediare grupate, de înaltă frecvenţă; patogeneza necunoscută, creşterea NH_3 numai la o parte din pacienţi
- **psihice** oboseală, nelinişte, iritabilitate
- **generale** creştere în greutate, alopecie, alergii (rar), comă hepatică letală (vezi mai jos), coagulopatie, tulburări gastrointestinale, pancreatită; efect teratogen (sindroame disrafice):
  - ➢ *comă hepatică* (1:500 la copii)
    - o pacienţi cu risc: copii sub 2 ani aflaţi sub terapie cu antiepileptice inductoare enzimatice, pacienţi cu afecţiuni hepatice, afecţiuni pancreatice neendocrine, tulburări de coagulare, boli metabolice în familie
    - o simptome: apatie, inapetenţă, ataxie, creşterea enzimelor hepatice, coagulopatii
    - o supraveghere:
      - ◆ în primele 7 săptămâni control clinic şi de laborator la intervale de 2 săptămâni
      - ◆ apoi control lunar al transaminazelor şi trombocitelor
    - o diagnostic: în caz de suspectare, timpul de sângerare, nivelul fibrinogenului
    - o terapie: întreruperea VPA, carnitină 100mg/kg/zi i.v., alimentare parenterală cu aminoacizi

Controale: probe hepatice, coagulare şi hemogramă înainte de începerea tratamentului, apoi lunar

4.2.0.5. *Fenobarbital (PB)*

Preparate:

- **Lepinal** tabl. 100/300mg, Lepinaletten tabl. 15mg
- **Luminal** tabl. 100mg, Luminaletten tabl. 15mg
- **Phenaemal** 0,1 tabl. 100mg, Phenaemaletten tabl. 15mg

B.C.U. „M. EMINESCU" IAŞI

Indicaţii: crize focale, crize generalizate tonico-clonice, crize clonice şi mioclonice.
Dozaj: adulţi: 100-200mg/zi, 2-3mg/kg; copii 4-5mg/kg.
Acţiuni adverse:

- **neurologice** oboseală, lentoare, dizartrie, ataxie, nistagmus, rareori diskinezii
- **psihice** ameţeală, iritabilitate, accentuarea unui sindrom psihoorganic, disfuncţii cognitive
- **generale** contractură Dupuytren, constipaţie dureroasă, LES, anemie megaloblastică; teratogen

4.2.0.6. *Primidon (PRIM)*
Preparate:

- **Liskantin** tabl. 250mg, soluţie 5ml=125mg
- **Mylepsinum** tabl. 250mg
- **Resimatil** tabl. 250mg

Indicaţii: crize focale; crize generalizate clonico-tonice;
Dozaj: adulţi: 750-1000mg/zi, 10-20mg/kg, la început, la fiecare 7 zile se creşte cu 62,5mg; copii: 10-30mg/kg/zi.
Acţiuni adverse ca la fenobarbital (vezi sus).
4.2.0.7. *Clonazepam (CLN)*
Preparate:

- **Antelepsin** tabl. 0,25/1mg
- **Rivotril** tabl. 0,5/2mg, sol. injectabilă 1f. 1ml=1mg, soluţie 1ml=25pic.=2,5mg

Indicaţii: terapia asociată: accese focale, absenţe, *petitmal* mioclonic, accese atonice şi tonico-clonice
Dozaj: adulţi: 10-15mg/zi (cca 0,2 mg/kg); copii: 0,03-0,1mg/kg.
Acţiuni adverse:

- **neurologice** oboseală, lentoare, hipotonie musculară, ataxie, hipersalivare
- **psihice** iritabilitate, simptome de abstinenţă
- **generale** hipersecreţie (salivară, bronşică), rareori alergii

Controale: de regulă nu este necesar controlul concentraţiei plasmatice.
4.2.0.8. *Clobazam (CLB)*
Preparate: Frisium tabl. 10/20mg.
Indicaţii: vezi Clonazepam.
Dozaj: adulţi: 10-40mg/zi; copii: 10-20mg/zi.
4.2.0.9. *Ethosuximid (ETX)*
Preparate

- **Petnidan** cps. 250mg, soluţie 5ml=1măsură=250mg
- **Suxinutin** cps. 250mg, soluţie 5ml=250mg

Indicaţii: absenţe.
Dozaj: adulţi: 500-1500mg (cca 15-20mg/kg), se creşte cu câte 250 mg la una-două săptămâni;copii: 20mg/kg.
Acţiuni adverse

- **neurologice** oboseală, cefalee, vertij
- **psihice** episoade psihotice
- **generale** greaţă, vomă, tulburări gastrice, sughiţ, urticarie; sindrom Stevens-Johnson, lupus eritematos sistemic, eozinofilie, depresii ale măduvei osoase; efect teratogen

4.2.0.10. *Vigabatrin (VGB)*
Preparat: Sabril tabl. 500 mg, pulbere 500mg.
Indicaţii:

- **adulţi**: terapie add-on în cazul crizelor focale simple şi complexe cu sau fără generalizare secundară; diskinezii tardive; spasticitate
- **copii**: accese focale, sindrom Lennox-Gastaut, sindrom West

Dozaj: 4 tabl. a 500 mg/zi în 1-2 doze zilnice, maximum 4g/zi.
Acţiuni adverse

- **neurologice** sedare (la copii agitaţie), vertij, nistagmus, diplopie
- **psihice** nervozitate, tulburări de memorie, depresie, obnubilare, psihoze, tulburări de somn, cefalee
- **generale** creştere în greutate, tulburări gastrointestinale, scăderea Hb

- **la asocierea cu benzodiazepine şi/sau carbamazepin** edem facial, dispnee, tulburări de coagulare (prelungirea timpului de protrombină)

Controale: nivelul altor anticonvulsivante asociate; în terapia cronică: hematocritul, acuitatea vizuală.

4.2.0.11. *Lamotrigin (LTG)*

Preparat **Lamictal** tabl. 25, 50, 100, 200mg.

Indicaţii: crize focale complexe cu/fără generalizare.

Dozaj: adulţi: 100-400mg/zi; ATENŢIE la asocierea cu Valproat (la pacienţi trataţi anterior cu Valproat se începe cu 12,5mg/zi şi se creşte treptat doza pe parcursul următoarelor 6 săptămâni).

Acţiuni adverse:

- **reacţii alergice**
  - *simptome*: iniţial febră şi adenopatie, exantem, până la sd. Stevens-Johnson, sd. Lyell
  - *incidenţă*: exantem 10%, reacţii dermice grave (necesită tratament în staţionar) la adulţi 1:1000, la copii până în 12 ani 1:300-1:100; de regulă în primele 2-8 săptămâni de tratament
- **factori de risc** dozaj incipient mare, asociere cu acid valproic
- cefalee, vomă, diplopie, depresie; posibilă creştere a frecvenţei crizelor

Controale: controlul nivelului seric la asocierea cu anticonvulsivante enzim-inductoare.

4.2.0.12. *Gabapentin (GBP)*

Preparat: **Neurontin** cps. 100/300/400mg.

Indicaţii: crize focale cu sau fără generalizare (terapie *add-on*), dureri neuropatice (încă nu sunt indicaţii pentru această afecţiune).

Farmacologie: timpul de înjumătăţire dependent de doză (300mg-cca 5 ore, 400mg-cca 6 ore), eliminare exclusiv renală.

Dozaj: 900-3600mg/zi.

Acţiuni adverse:

- **neurologice** astenie, vertij, ataxie, nistagmus, nervozitate, crize epileptice, impotenţă
- **generale** dispepsie, constipaţie, creştere în greutate, rinită, faringită, edeme, prurit

Controale: la diabetici controale frecvente ale glicemiei (hipo- sau hiperglicemie).

Interacţiuni: efect redus al contraceptivelor, acţiunea sedativ centrală amplificată de consumul de alcool sau de medicamentele sedative.

4.3. Medicamente pentru tratamentul tulburărilor motorii

C.H. Lücking, B. Landwehrmezer, A. Hufschmidt şi T.J. Feuerstein

4.3.1. Medicamente antiparkinsoniene

4.3.1.1. *Preparate L-Dopa*

Generice şi preparate:

- L-Dopa şi Benserazid: Madopar 125/250 tabl., 62,5/125 cps., Madopar LT tabl. (125mg), Madopar 125 Depot-Kapseln
- L-Dopa şi Carbidopa: Nacom^{R} 100/250 tabl., Nacom retard 100/200 tabl.; Isicom 100/250 tabl., Striaton^{R} 200 tabl

Acţiune:

- **efecte favorabile** akinezie > rigiditatea > tremorul
- **mai puţin favorabil** tulburări de mers, instabilitate poziţională, dizartrie, tulburări vegetative
- **scăderea acţiunii** frecvent după cca 3-5 ani şi apariţia fluctuaţiilor şi diskineziilor

Farmacologie:

- **timpul de înjumătăţire** a preparatelor neretard: 50-120 minute
- **administrare p.o.** cu inhibitor de decarboxilază care nu depăşeşte BHE (Bensezazid, Carbidopa) → reducerea transformării periferice în dopamină şi a acţiunilor secundare ale acesteia (hipotensiune, aritmie)
- **nu se administrează o dată cu alimentele,** favorizează pasajul în SNC, deoarece levodopa concurează cu alţi aminoacizi pentru sistemele de transfer la nivelul barierei hemato-encefalice
- **preparate retard** eliberare gastrointestinală lentă, rată de absorbţie scăzută (70% din neretard), vârfuri serice mai mici, concentraţii serice terapeutice prelungite

Indicaţii: b. Parkinson, sindromul picioarelor *legs-syndrom* (nu este recomandată în această afecţiune), distonie dopa-reactivă (Segawa)

Dozaj: L-Dopa 100-1000mg/zi

Acţiuni adverse:

- **neurologice** tulburări de somn, hiperkinezii, şi fluctuaţii de activitate (fenomene *wearing off*), dependent de durata terapiei polakiurie, incontinenţă, transpiraţii
- **psihice** nelinişte, anxietate, agresivitate, halucinaţii, depresie, stări hipomaniacale
- **generale** stare de rău, creştere pasageră a TGO, TGP, şi a fosfatazei alcaline, aritmii, tahicardie, hipotensiune ortostatică (30%), modificări pasagere ale hemogramei

Controale: la pacienţii cu glaucom cu unghi închis controale regulate ale presiunii intraoculare

Contraindicaţii:

- **absolute** insuficienţă cardiacă gravă, hepatică, renală, de măduvă osoasă, administare concomitentă de inhibitori MAO-A (pauză 14 zile) sau rezerpină
- **relative** glaucom cu unghi închis, tireotoxicoză, tahicardii

Interacţiuni: rezerpina, neurolepticele, opioidele, alimentele bogate în proteine şi antiacide reduc acţiunea levodopei; levodopa accentuează acţiunea catecolaminelor

4.3.1.2. *Antagonişti ai dopaminei*

Substanţă	D1[1]	D2[1]	Doze echivalente	Doze iniţiale	Doze uzuale	T1/2 (h)
Bromocriptin	-	+	10	3 x 2,5 mg	10-30 mg[3] – 80 mg[4]	3-6
Lisurid	(+)	+	1	3 x 0,1 mg	0,6-1,6mg[3]– 4,5 mg[4]	2-3
Pergolid [504, 579, 614]	+	+	1	1 x 0,05 mg	0,75-5 mg	7-16
Ropinirol[5] [6, 626, 660]	0	+	3	3 x 0,25 mg	3-9 mg	4-10
Cabergolin[7,150,338,448, 682,776]	+	+	1,4	1 x 1 mg	2-6 mg	>24
α-Dihydroergocryptin [76]	(+)	+	20	2 x 5 mg	Până la 60 mg	9-16
Pramipexol[5]	0	+	1,4	3 x 0,125	1,5-4,5 mg	8-12

[1]+agonist, (+) agonist parţial, antagonist, 0 afinitate redusă;
[2]valori generale, adaptabile individual în sus sau în jos;
[3]terapie de asociere;
[4]monoterapie;
[5]neergotaminic.

Generice şi preparate:

- **Bromocriptin** Pravidel tabl. 2,5mg, cps. 5/10mg, Kirim tabl. 2,5mg, cps. 5/10mg
- **Lisurid** Cuvalit tabl. 0,025mg; Dopergin tabl. 0,2mg
- **Pergolid** Parkotil tabl. 0,05/0,25/1mg
- **Ropinirol** Requip tabl. 0,25/0,5/1/2/5mg
- **Cabagolin** Cabaseril tabl. 1/2/4mg
- **α-dihidroergocriptină** Almirid tabl. 5/20mg, Cripar cps. 5/20mg
- **Pramipexol** Sifrol tabl. 0,125/0,25/1mg

Acţiune: dependentă de preparat, influenţare diferită a receptorilor D_1 şi D_2, timpi de înjumătăţire diferiţi (vezi tabel); până acum nu există studii comparative care ar putea fundamenta o terapie diferenţiată raţională.

Indicaţii: Ropinirol admis pentru monoterapie, toate celelalte numai în asociere cu L-Dopa; pentru unele preparate (bromocriptin, pergolid, cabergolin, pramipexol) există studii privind monoterapia la pacienţii de novo.

Dozaj: vezi tabel.

Acţiuni adverse:

- **psihice** tulburări de somn, psihoze, halucinaţii, mai ales la vârstnici
- **generale** tulburări gastrointestinale, hipotonie, aritmie, edeme, agravarea unei insuficienţe coronariene existente
  - ➢ *numai derivaţii de legat*: spasme vasculare digitale cu acroparestezii, sindrom Raynaud, eritromegalie, fibroză pulmonară şi retroperitoneală

Controale: iniţiale, apoi anuale: radiografie toracică, EKG, leucogramă, probe hepatice şi renale

Contraindicaţii: hipersensibilitate la alcaloizi din secara cornută; contraindicaţii relative: afecţiuni cardiace, hepatice, renale grave, sarcină.

Interacţiuni:

- **reducerea activităţii** de către antagonişti ai dopaminei (ex. neuroleptice, metoclopramid)
- **accentuarea activităţii** prin medicamente care se leagă (fixează) puternic de proteinele serice, care înlătură din acestea agoniştii de dopamină (necesară reducerea dozei)

4.3.1.3. *Antagonişti NMDA*

Substanţa	Doze iniţiale	Doze uzuale	T1/2 (h)
Amantadin	2 x 100 mg	2-3x100-200 mg	10-30
Memantine	2 x 10 mg	2-3x10-20 mg	65
Budipin [344,397]	3 x 10 mg	3x10-20 mg	31

Generice şi preparate:

- **Amantadină** PK-Merz tabl. filmate (enterosolubile) 100 mg, PK-Merz forte tabl. enterosolubile 150 mg, perfuzie PK-Merz 500 ml=200 mg, Adekin tabl. 100 mg
- **Memantin**Akatinol Memantine tabl. enterosolubile 10 mg, sol. inj.1f=10 mg, picături 20 pic.=10 mg

Acţiune: blocant de mică afinitate al canalului receptorului NMDA

Indicaţii:

- **b. Parkinson** în terapie add-on şi în fluctuaţii; în monoterapie, la pacienţii de-novo
- **afecţiuni funcţionale cerebrale** şi stări postcomatoase: amantadină pentru creşterea vigilenţei
- **sclerozà multiplà** amantadină împotriva oboselii premature [416]

Dozaj:

- **vezi tabel**
- **în insuficienţa renală** reducerea dozei de amantadină:

FG (ml/minut)	Doze
80-60	2x100
60-50	2x100 şi 1x100 în zile alternante
50-40	1x100
30-20	200 2 x/săptămână
20-10	100 3 x/săptămână

➢ aprecierea filtratului glomerular FG prin clearance-ul creatininei: [(140-vârstă) x greutate în kg] / (72 x creatinina serică în mg/100ml) = CL creatinină

Acţiuni adverse:

- **neurologice** vertij, tulburări de somn (nu se administrează după ora 16!), dezorientare, hipertensiune intracraniană, greaţă; scăderea pragului convulsivant
- **psihice** psihoze exogene cu aspect paranoid, nelinişte, oboseală
- **generale** stare de rău, edeme, hipotonie, livedo reticularis, tahicardie supraventriculară, retenţie urinară prin hipertrofie benignă de prostată (HBP)

Controale: la începerea tratamentului EKG, formula sangvină, valori renale, apoi anual

Contraindicaţii: insuficienţă renală (→ reducerea dozei, vezi mai sus), sarcină; contraindicaţii relative: dezorientare, HBP, tulburări funcţionale renale, glaucom, afecţiuni cardiace grave, demenţă avansată, tratament cu antidepresive, sindroame delirante, în anamneză psihosindrom cerebroorganic sau epilepsie

Interacţiuni: accentuarea acţiunii şi a efectelor adverse a barbituricelor, neurolepticelor, anticolinergicelor, agonişti ai L-Dopa şi dopaminei; reducerea clearance-ului plasmatic de amantadină prin diuretice

4.3.1.4. *Inhibitori de monoaminooxidaze-B (MAO-B)*

Generice şi preparate:

- **Selegilin** Deprenyl tabl. 5 mg; Movergan tabl. 5 mg, Antiparkin tabl. 5 mg, Amidan tabl. 5 mg, Selegilin Taurus tabl. 5 mg
- **Lazabemid [19]** încă nu se comercializează

Acţiune: prelungirea timpului de înjumătăţire a dopaminei, efect amfetaminic stimulent

Indicaţii: terapie de asociere cu L-Dopa; monoterapie la pacienţii denovo se pare că întârzie progresia bolii (studiul DATATOP)

Farmacologie: durata acţiunii este pentru mai multe zile, timp de înjumătăţire (T1/2) seric nerelevant datorită ireversibilităţii blocadei MAO-B; degradare prin amfetamine (→ la administrarea prelungită depleţia depozitelor de noradrenalină → tulburări ale reglării tensiunii ortostatice)

Dozaj: 1 x 5 mg/zi

Acţiuni adverse:

- **neurologice** accentuarea efectelor secundare ale Dopa
- **psihice** anxietate, insomnie, obnubilare, halucinaţii; posibilă reducerea capacităţii de a conduce autovehicule
- **generale** hipotensiune ortostatică, greaţă, transpiraţie; în două studii [49,439], la doza de 10 mg/zi s-a observat o mortalitate crescută (posibil prin complicaţii cardiovasculare)

Controale: la începerea tratamentului EKG, valori hepatice şi renale

Contraindicaţii: sarcină, HTA, tireotoxicoză, feocromocitom, glaucom, adenom de prostată cu retenţie de urină, tahicardie, aritmii, insuficienţă coronariană gravă, psihoze, demenţă avansată, tratament cu fluoxetin

Interacţiuni: accentuează acţiunea medicamentelor de "temperare" centrală, alcool, amantadină şi efectele adverse ale anticolinergicelor; nu se combină cu antidepresive, după administrare de fluoxetină se impune o pauză de 5 săptămâni

4.3.1.5. *Inhibitori de catecol-o-metiltransferază (COMT)*

Preparate:

- **Entacapon**: Comtess tabl. 200 mg
- **Tolcapon**: Tasmar tabl. 100/200 mg; se aşteaptă încă aprobarea în Europa din noiembrie 1998

Acţiune: inhibarea o-metilării L-Dopa la 3-oximetildopa la periferie (tolcapon acţionează periferic şi central, entacapon numai periferic)

Farmacologie: timp de înjumătăţire prin eliminare 2-3 ore, eliminare 60% renal, 40% prin fecale

Indicaţii: combinare cu L-Dopa la pacienţi cu fluctuaţii de acţiune [657,851]

Dozaj

- **Entacapon** 200 mg la fiecare administrare de L-Dopa; doza zilnică maximă 10 tabl. (2000 mg)
- **Tolcapon** 3x100 (-200 mg)

Acţiuni adverse:

- **neurologice** diskinezii, greaţă, hipotensiune ortostatică, tulburări de somn; în cazuri particulare simptome ale unui sindrom neuroleptic malign
- **psihice** dezorientare, halucinaţii
- **generale** inapetenţă, diaree (10%), colorarea urinei în galben (inofensiv), creşterea transaminazelor; hepatită uneori cu evoluţie fulminantă sub Talcapon (în nov. 1998 a condus la decizia comisiei europene de a amâna aprobarea Tasmar-ului)

Controale:

- **Entacapon** nu se prevăd controale ale funcţiilor hepatice
- **Tolcapon** transaminazele înainte, apoi în primele 6 luni de la instituirea tratamentului, lunar; întreruperea tratamentului la apariţia icterului sau la creşterea de peste 5 ori faţă de normal a coeficientului ALT/SGPT

Contraindicaţii: insuficienţă hepatică sau renală gravă (clearance-ul creatininei < 30ml/min)

Interacţiuni:

- eventual valori crescute ale altor medicamente metabolizate de COMT (α-metildopa, dobutamin, apomorfina, adrenalina, izoprenalina)
- posibile interacţiuni cu warfarina (controlul timpului de sângerare)
- atenţie la asocierea cu inhibitori selectivi de repreluare a noradrenalinei (desipramin, maprotilin, venlafaxin)

4.3.1.6. *Anticolinergice*

Substanţa	Doze iniţiale	Doze uzuale
Benzatropin	3x1 mg	1-6 mg
Biperiden	3x1,25 mg	6-12 mg
Bornaprin	3x1 mg	6-12 mg
Metixen	3x1 mg	7,5-30 mg
Pridinol	3x1,25 mg	5-15 mg
Procyclidin	3x1,25 mg	2-15 mg
Trihexiphenidyl	3x1 mg	6-15 mg

Generice şi preparate:

- **Benzatropin** Cogentinol tabl. 2mg

- **Biperiden** Akineton tabl. 2 mg, Akineton retard tabl. 4 mg, sol. inj. f. 1ml=5 mg
- **Bornaprin** Sormodren tabl. 4 mg
- **Metixen** Tremarit tabl. 5 mg, Bitabs 15 mg
- **Pridinol** Parks 12 drg. 5 mg
- **Procyclidin** Osnervan tabl. 5 mg
- **Trihexiphenidil** Artane tabl. 2/5 mg, Artane retard cps. 5 mg, Parnopan tabl: 2/5 mg

Acţiune: blocarea receptorilor muscarinici centrali şi periferici, acţiune clinică în b. Parkinson mai ales asupra tremorului şi a rigidităţii
Indicaţii: b. Parkinson, simptome extrapiramidale induse medicamentos, intoxicaţii cu nicotină sau derivaţi organo-fosforici
Dozaj: vezi tabelul
Acţiuni adverse:

- **generale** tulburări de micţiune (retenţie urinară), constipaţie, glaucom, diminuarea sudoraţiei, eritem, tulburări de acomodare, uscăciunea gurii, la administrarea parenterală este posibilă scăderea tensiunii; abuz (farmacodependenţă)
- **neurologice** vertij, uneori tulburări de memorie, diskinezii, ataxie, tulburări vizuale şi de vorbire
- **psihice** obnubilare, agitaţie, oboseală, anxietate, delir

Controale: EKG, valori hepatice şi renale la începerea tratamentului
Contraindicaţii:

- **absolute** HBP, glaucom cu unghi închis, stenoze mecanice gastrointestinale, megacolon
- **relative** simptome demenţiale, dezorientare, tulburări de evacuare a vezicii urinare cu reziduu, tahiaritmie, predispoziţie crescută la convulsii

Interacţiuni: poate accentua acţiunea anticolinergică a antihistaminicelor şi spasmoliticelor, accentuarea acţiunii central-nervoase a petidinei, posibilă accentuarea diskineziilor datorate L-Dopa şi a diskineziilor tardive datorate neurolepticelor

4.3.2. Medicamente pentru terapia hiperkineziilor

4.3.2.1. *Generalităţi*

Definirea hiperkineziilor → p.18.
Terapie diferenţiată:

- **hiperkinezii coreice** tiaprid (Tiapridex) 3x100-200 mg/5ag, sulpirid (Dogmatil) 400-600 mg/zi, tetrabenazin (Nitomane, neautorizată în Germania!) 3x25-75 mg/zi, alte neuroleptice în doze efective scăzute: haloperidol (Haldol), pimozid (Orap), clozapin (Leponex), risperidol (Risperidal)); clonazepam (Rivotril) 1-6 mg/zi
- **distonii** L-Dopa /inhibitori de decarboxilază (Madopar, Nacom, până la 3x200 mg /zi) la distonii L-Dopa –sensibile; trihexifenidil (Artane) până la limita toleranţei spre ex. 4x30 mg/zi, tetrabenazin (Nitomane) până la 300 mg/zi, baclofen (Lioresal) până la 3x30 mg/zi; clonazepam (Rivotril) până la 3x3 mg/zi, asociere tetrabenazin (Nitomane) 3x25 mg/zi + pimozid (Orap) până la 25 mg/zi + trihexyphenidyl (Artane) până la 30mg/zi; injecţii locale cu toxină botulinică
- **ticuri** neuroleptice: risperidon (Risperdal) 2-6 mg/zi), haloperidol (Haldol) 2-15 mg/zi, pimozid (Orap) 2-18 mg/zi, fluphenazin (Dapotum) 2-15 mg/zi, tiapriol (Tiapriden) până la 600 mg/zi, clonidin (Catapresan) 0,1-0,4 mg/zi, clonazepam (Rivotril) 2-6 mg/zi, inhibitori selectivi de recaptare a serotoninei (SSRI) la atitudini forţate (ex. Fluvoxamin (Fevarin) 100 mg/zi, Fluoxetin (Fluctin) 20 mg/zi)
- **mioclonii** L-5-hidroxi-triptofan (Levothym), se începe cu 4x25 mg, creştere până la 4x500 mg; posibile şi rezonabile asocieri cu inhibitori ai preluării 5-hidroxi-triptofanului (ex. Paroxetin); piracetam (Nootrop) 7,2-16 g/zi p.o., acid valproic (ex. Ergenyl) 15 mg/kgc/zi până la o doză totală de 2 g/zi, clonazepam (Rivotril) 0,5-20 mg/zi p.o., tetrabenazin (Nitomane) 25-200 mg/zi p.o

4.3.2.2. *Tiaprid*

Preparat Tiapridex tabl. 100mg; sol. inj. f. 2ml=100mg
Acţiune antagonist cu afinitate scăzută a receptorilor pentru dopamină
Farmacologie timp de înjumătăţire (T1/2) aproximativ 3 ore, eliminare renală
Indicaţii diaree, hemibalism, ticuri
Dozaj:

- o doză zilnică 300-1000mg

- **în caz de insuficienţă renală**

FG	Doze în % faţă de normal
50-80 ml/min.	75 %
10-50 ml/min	50 %
< 10 ml/min	25 %

Acţiuni adverse:
- **neurologice** somnolenţă, blefaroptoză, rareori diskinezii (antidot Biperiden)
- **generale** amenoree, galactoree, scădere uşoară a tensiunii arteriale

Contraindicaţii: miastenia gravis, sindrom Lambert-Eaton
Interacţiuni: accentuarea, respectiv interacţiunea cu alte psihofarmaceutice, cu aminoglicozide, spectinomicin, anestezice, cu medicamente care influenţează transmiterea neuromusculară; accentuarea acţiunii relaxantelor musculare nedepolarizante

4.3.2.3. *Sulpirid*

Preparate: Dogmatil cps. 50 mg, Dogmatil forte tabl. 200 mg, Neogama cps 50 mg, Neogama forte tabl. 200 mg, Meresa cps. 50 mg, Meresa forte 200 mg
Acţiune: antagonist al receptorului pentru dopamină (D3>D2>D1), acţiune antidepresivă la doze scăzute (150-200 mg/zi), acţiune neuroleptică la doze mari (300-800 mg/zi)
Indicaţii: depresie endogenă (spre ex. în b. Huntington); schizofrenie, hiperkinezii în b. Huntington
Acţiuni adverse:
- **generale** induce creştere în greutate, tulburări de ritm cardiac, amenoree, galactoree
- **neurologice /psihiatrice** determină tulburări de somn, stări de agitaţie, uscăciunea gurii; în doze mai mari parkinsonizează, diskinezii

Controale: valori hepatice şi renale , la pacienţi cu risc, EEG
Contraindicaţii: epilepsie, manie, feocromocitom; atenţie la pacientele cu carcinom mamar în anamneză (nivelul ridicat de prolactină predispune la tumori mamare)
Interacţiuni: accentuarea acţiunii altor medicamente depresive-centrale, reducerea acţiunii antihipertensivelor.

4.3.2.4. *Toxina botulinică A*

Preparate:
- **Botox** flacon cu sol. inj. =100U toxină botulinică A
- **Dysport** flacon cu sol. inj. =500U toxină botulinică A

Acţiune: inhibarea eliberării de acetilcolină prin interacţiune cu mecanismele de eliberare veziculară (proteoliza SNAP-25); scăderea şi dispariţia acţiunii prin formare de anticorpi (cca 3% din cazuri [899])
Farmacologie: latenţa acţiunii 1-6 zile, durata acţiunii 8-60 zile [354]
Indicaţii: admis pentru blefarospasm şi hemispasm facial, în practică aplicat şi în distonii focale, tremor şi spasticitate
Dozaj: dependent de mărimea muşchiului în care se injectează (tabele cu doze!)
Acţiuni adverse:
- **neurologice** supradozare locală: diseminare sistemică sau transport retrograd în nervii periferici – pareze şi afectarea muşchilor învecinaţi (ex: lagoftalmie, diplopie, dizartrie, tulburări de deglutiţie, greutate în menţinerea poziţiei normale a capului)
- **generale** hematom, infecţie locală, reacţie alergică

Contraindicaţii: aplicare concomitentă de antibiotice aminoglicozidice, spectinomicină; polimixină, tetracicline şi linomocină – mare atenţie.
Interacţiuni: accentuarea acţiunii (eventual incalculabilă) a unor medicamente care inhibă transmisia neuromusculară.

4.3.3. Antispastice şi miotonolitice

4.3.3.1. *Generalităţi*

Substanţa	Doze iniţiale	Doze maximale[1]
Baclofen	2x5 mg	4x30 până la 150 mg/zi
Tizanidin	3x2 mg	3x12 mg
Dantrolen	2x25 mg	4x50 mg[2]
Memantin	1x10 mg	3x20 mg
Tolperison	2x50 mg	3x150 mg
Tetrazepam	1x25 mg	4x50 mg

[2] Doze în spasticitate (în hipertermia malignă → p. 354 doze mari, vezi acolo)

4.3.3.2. *Baclofen*

Preparate: Lioresal tabl. 5/10/25 mg; Lioresal sol. inj. intratecală 1ml/0,05 mg, 20 ml/10 mg, 5ml/10 mg; Baclofen ratiofarm tabl. 10/25 mg

Acţiune: agonist $GABA_B$, poate şi la nivel spinal – inhibarea reflexelor mono- şi polisinaptice; acţiune analgezică proprie

Farmacologie: timp de înjumătăţire plasmatic 3-4 ore, excreţie renală nemodificată (reducerea dozei în insuficienţa renală)

Indicaţii:

- **spasticitate spinală şi cerebrală,** au indicaţie în primul rând pentru ameliorarea motilităţii pasive (îngrijire, profilaxia spasticităţii); numai rareori este posibilă ameliorarea mersului; automatismele spinale şi spasmele în flexie (dureroase); nevralgie de trigemen

Acţiuni adverse:

- **neurologice** diminuarea iniţiativei, tremor, dureri musculare, oboseală, parestezii, ataxie, vertij, nistagmus, tulburări de evacuare a vezicii
- *supradozare*: comă, depresie respiratorie, accese convulsive focale sau generalizate (ATENŢIE: prag redus la epileptici)
- **psihice** obnubilare, depresie, euforie, halucinaţii, tulburări de concentrare
- **generale** exantem, tulburări gastrointestinale, hipotonie, hipertemie

Contraindicaţii: insuficienţă renală terminală; contraindicaţii relative: atac cerebral (administrare dacă se face profilaxie), insuficienţă hepatică gravă, ulceraţii gastrointestinale, stări de obnubilare, psihoze, paralizie bulbară, funcţie hepatică deficitară, b. Parkinson (agravare)

Interacţiuni: accentuarea acţiunii hipotensatoare a antihipertensivelor şi a medicamentelor sedativ-centrale şi relaxante musculare

4.3.3.3. *Tizanidin*

Preparat Sirdalud tabl. 2/4/6 mg

Acţiune: agonist α_2, acţiune în special supraspinală; reduce hiperreflectivitatea

Indicaţii: spasticitate şi elongaţii musculare dureroase

Dozaj:

- **spasticitate** iniţial 3x2 mg p.o., creşterea dozei bisăptămânal sau săptămânal până la maxim 36 mg/zi, reducerea dozei în insuficienţă hepatică sau renală
- **elongaţii musculare de cauza periferică** 3 x2-4 mg/zi p.o.

Acţiuni adverse:

- **neurologice** cefalee, vertij, hipotonie musculară, uscăciunea gurii; reducerea capacităţii de reacţie
  - ➢ *doze mai mari*: tulburări de acomodare, ataxie, stări de dezorientare
- **psihice** oboseală, tulburări de somn, dezorientare
- **generale** scăderea TA, brahicardie, tulburări gastrointestinale, alergii, creşterea valor[illegible] probelor hepatice

Controale: probe hepatice şi renale, EKG

Contraindicaţii: sugari şi copii; contraindicaţii relative: mia[illegible]nia gravis, insuficienţă cardiacă / vasculară, coronariană, tulburări hepatice şi renale; la pacienţi cu risc de criză se administrează numai sub terapie anticonvulsivantă

Interacţiuni: accentuarea acţiunii antihipertensivelor şi diureticelor; contraceptivele orale pot creşte nivelul seric al tinazidin-ului

4.3.3.4. *Dantrolen*

Preparate: Dantamacrin cps. 25/50 mg, Dantrolen suspensie 1ml=5 mg; sol.inj. 1 flacon =20 mg.

Acţiune: acţiune directă asupra muşchiului prin inhibarea cuplării electromecanice; chimic este posibilă o agravare funcţională; cu toate că scade spasticitatea există unele atitudini critice faţă de indicaţii

Farmacologie: absorbţie incompletă din tractul digestiv, timp de înjumătăţire 9 ore, metabolizare lentă în ficat, eliminare renală a medicamentului nemodificat şi a metaboliţilor săi.

Indicaţii: spasticitate, hipertermie malignă.

Dozaj:

- **spasticitate** iniţial 2x25 mg, creştere săptămânală în funcţie de acţiune şi toleranţă, maxim 4x50 mg
- **hipertermie malignă** 2,5 mg/kg i.v. în decurs de 5 minute, la nevoie, repetare la intervale de 5 minute până la o doză totală de 10 mg/kg greutate corporală/zi, rareori până la 40 mg/kg GC/zi
  - ➢ ATENŢIE: aplicarea paravenoasă poate produce necroze

Acţiuni adverse:

- **neurologice** hipotonie musculară la doze prea mari, euforie, oboseală, ameţeli
- **generale** hepatotoxic (0,1-0,2% deces după 60 de zile de tratament, 1% modificări ale probelor hepatice), afectări gastrointestinale, tromboflebită, leucopenie, anemie aplastică

Controale: probe hepatice

Contraindicaţii: afecţiuni hepatice, funcţie hepatică alterată, insuficienţă gravă a muşchiului cardiac; contraindicaţii relative: scleroză laterală amiotrofică

Interacţiuni: acţiune – Dantamacrinul poate fi potenţat de tranchilizante; administrarea concomitentă de estrogeni măreşte riscul leziunilor hepatice

Memantine → vezi p. 403

4.3.3.5. *Tolperison*

Preparat Mydocalm tabl. 50 mg

Acţiune: blocant al canalelor Na^+ (înrudit structural cu lidocaina); efect de stabilizare a membranei, inhibarea reflexelor mono- şi polisinaptice spinale, nu are acţiune asupra plăcii neuromusculare

Farmacologie: se resoarbe oral 100%, eliminat 80%, la început de tratament T1/2 este de 2,5 ore

Indicaţii: spasticitate şi elongaţii musculare dureroase de cauză periferică

Acţiuni adverse:

- **neurologice** ameţeli, uscăciunea gurii, hipotonie musculară; *nesedativ*
- **generale** tulburări gastrice, hipotensiune, alergie

Contraindicaţii: miastenia gravis

4.3.3.6. *Tetrazepam*

Preparate: Tetrazepam ratiofarm tabl. 50 mg, Musaril tabl. 50 mg, Musaril primo tabl. 25 mg

Acţiune: acţionează la nivel spinal ca agonist $GABA_A$: inhibă reflexele mono- şi polisinaptice

Indicaţii: elongaţii musculare cu durere reflectată, spasticitate

Acţiuni adverse:

- **neurologice** oboseală, ameţeală, cefalee, hipotonie musculară, nesiguranţă în mers, disartrie; la întrerupere bruscă, tulburări de somn şi fenomene de sevraj
- **psihice** *dependenţă benzodiazepinică*!, reacţii paradoxale (stări de agitaţie), depresie

Contraindicaţii: miastenia gravis şi alte afecţiuni miastenice, ataxie, sindromul apneei de somn, afecţiuni hepatice grave, COPD, dependenţă de medicamente, droguri, alcool.

Interacţiuni: accentuarea acţiunii alcoolului, a medicamentelor sedative central şi a altor relaxante musculare.

4.4. Imunosupresive și imunomodulatoare

R. Kaiser

4.4.0.1. *Glucocorticoizi*

Corticoid	Denumirea	Acțiunea gluco-corticoidă	Acțiunea mineral-corticoidă	Echiva-lențe, mg
Cortisol	Hydrocortison	1,0	1,0	30
Prednisolon	Decortin-H, Ultracorten-H	4-5	0,6	7,5
6-Methyl-prednisolon	Urbason	4-5	0	6
Dexamethason	Fortecortin	30	0	1,5

Acțiune imunologică:

- **depresia** limfocitozei induse de antigene și mitogene, a citotoxicității limfocitelor T-efectoare și T-Killer, a migrării limfocitelor T la locul prezentării antigenului, a sintezei de Ig, a producției de LK, a prezentării antigenului pe celule corespunzătoare, a capacității fagocitare a macrofagelor, a expresiei MHC asupra macrofagelor, a sintezei de PG în macrofage, a receptorilor Fc asupra macrofagelor
- **stimularea** re-repartizării limfocitelor în nodulii limfatici, splină și măduva osoasă

Farmacocinetică: după administrare p.o. (Prednisolon) biodisponibilitatea 85-95%, timpul de înjumătățire plasmatic 2-5 ore, timpul de înjumătățire biologic 12 ore, degradare în ficat

Dozaj: dependent de indicații: în nevrite și miozite se începe cu 0,5-2 mg/kg prednisolon în 3 prize (doze < 0,5 mg/kg GC ca priză unică), pentru puseul SM acut: dimineața, în priză unică, 500 mg timp de 5-7 zile

Acțiuni adverse:

- **endocrine** sindrom Cushing iatrogen (doza de prag 10 mg metilprednisolon), atrofie a corticosuprarenalei, diabet steroidic
- **formula sangvină** leucocitoză (datorită deversării crescute din măduva osoasă și timpul de înjumătățire crescut) cu limfopenie relativă (risc de infecții crescut, exacerbarea unei tuberculoze preexistente)
- **ulcer gastric și duodenal**
- **osteoporoză** profilaxie cu fluorură de sodiu și vitamină D
- **dezechilibre electrolitice** hipokaliemie (tulburări de ritm cardiac), retenții de sodiu/apă (edeme, hipertensiune arterială)
- **tendință crescută la tromboză**
- **creșterea greutății, a apetitului**
- **tulburări cutanate** acnee, vergeturi, hirsutism
- **oculare** cataractă, glaucom, edem papilar
- **sistem nervos** euforie, depresie, psihoză exogenă, accentuarea tremorului
- **mușchi** miopatie steroidică, agravarea simptomatologică în miopatie

Supraveghere:

- **înaintea instituirii unui tratament de lungă durată** biochimia sângelui, examen de urină, profil glicemic, respectiv Hb A1c, radiografie toracică, gastroscopie, măsurarea presiunii intraoculare
- **în prima lună, săptămânal** formula sangvină, glicemia, electroliții
- **începând din luna a doua, lunar** aspectul faciesului (cushingoid) creștere în greutate? hipertensiune arterială? febră? infecții? simptome de ulcer? melenă? dureri de coloană? electroliți? glucozurie?
- **trimestrial** sediment urinar, urocultură, calciurie, VSH, formula sangvină, control oftalmologic
- **anual** radiografie toracică (în caz de TBC, după 6 luni)

Contraindicații [409]:

- **absolute** TBC activ, infecții bacteriene grave, infecții sistemice cu ciuperci, diabet zaharat grav, ulcer gastric, hipertensiune gravă, osteoporoză gravă, tromboze, psihoze
- **relative** diabet, tendință spre tromboză, sarcină, insuficiența cardiacă și renală cronică, TBC inactiv

Interacțiuni:

- **timp de înjumătățire prelungit** în hipotireoză și hipoalbuminemie
- **timp de înjumătățire redus** în cazul tratamentului concomitent cu fenitoină și fenobarbital prin clearance metabolic crescut (inducție de enzime)

4.4.0.2. *Imunosupresive (generalități)*

Controale înaintea începerii terapiei formula sangvină, hemogramă, enzime hepatice, creatinină, starea urinei, PCR, radiografie toracică și testul Tine (TBC?) serologie HIV, test de sarcină; informare exactă și amănunțită, declarația de acceptare a pacientului

4.4.0.3. *Azathioprin (Imurek)*
Acţiuni imunologice: supresia sintezei ADN/ARN, suprimarea reacţiilor imunitare celulare şi a celor mediate de anticorpi, inhibarea funcţiei monocitelor
Indicaţii: între altele, miastenia gravis, PCID, eventual scleroza multiplă
Farmacocinetică: după administrare p.o., biodisponobilitate 90%, T1/2 şi eliminare în cca 5 ore, degradare preponderent în eritrocite cu formare de acid tioctic, instalarea acţiunii după 4-6 săptămâni
Dozaj: 2-4 mg/kg GC/zi (valori deduse din practică); se începe cu doze mici, la început 25 mg/zi, creştere cu 25 mg la 3 zile; oprirea terapiei treptată (reducerea dozei cu 25 mg/zi la 3 zile)
Controlul terapiei: numărul de leucocite dorit 3500-4000/µl (la administrare concomitentă de glucocorticoid: 6000-8000/µl [408]) şi macrocitoză (MCV>100µm^3); număr ţintă de limfocite: 1000/µl
Acţiuni adverse:

- **formula sangvină** leucopenie>anemie>trombopenie (18%); procedeu în caz de leuco-/trombopenie:
  - leucopenie < 4000/µl: control după 2-3 săptămâni
  - leucopenie < 3500/µl: reducerea dozei sau pauză 2 zile, apoi reducerea dozei
  - leucopenie < 2500/µl: pauză medicamentoasă
  - trombopenie: întrerupere 3-4 zile, apoi control; asigurare hematologică
- **gastrointestinale** (13%), creşterea parametrilor hepatici (6%), alergie / idiosincrazie (< 0,5%)
- **infecţii** nu există risc crescut, în caz de instalare a unei infecţii posibil, evoluţie mai proastă; în literatură nu există indicaţii concrete în această situaţie; recoamndăm: întrerupere o săptămână
- **teratogenitate** în prezent nu există indicii bazate pe studii, privind riscul mărit de teratogenitate

Control: formula sanguină, enzime hepatice, bilirubina, retenţie renală, în prima lună săptămânal, în lunile 2-3 bisăptămânal, în lunile 4-6 lunar, apoi trimestrial
Contraindicaţii: vaccinare cu vaccinuri vii, insuficienţă renală
Interacţiuni

- scăderea fenitoinului seric prin Azathioprin
- allopurinolul produce creşterea concentraţiei de Azathioprin: reducerea dozei de Azathioprin la 25%
- **alte interacţiuni** tabel la [408]

4.4.0.4. *Ciclophosphamid (Endoxan)*
Acţiuni imunologice: inhibarea proliferării limfocitelor, în doze mici reducerea celulelor T-supresoare, în doze medii reducerea limfocitelor B şi a sintezei de anticorpi; reducerea numărului de limfocite T citotoxice.
Acţiune în SM:

- rezultate contradictorii în studii diferite; dovada eficacităţii este dificilă, deoarece efectul terapeutic (regresia) este evident după 18 luni de tratament şi nu poate fi comparat cu evoluţia spontană individuală
- efecte terapeutice mai ales la o durată de boală < 7 ani şi vârstă până la 40 de ani, numai în cazuri singulare la pacienţi > 40 ani [856]

Indicaţii:

- **SM** tentative numai în cazul unei evoluţii rapide sau cronic progresive a bolii, după apreciere severă, individualizată (ex: creşterea EDSS cu mai mult de 1 punct, pericolul pierderii autonomiei de mers); începerea terapiei după examinare clinică, electrofiziologică şi neuroradiologică amănunţită
- **altele** vasculită cerebrală, PCID (polineuropatie cronică inflamatorie demielinizantă)

Farmacocinetică: resorbţie rapidă, timp de înjumătăţire 4-6 ore; în decurs de 24 de ore se elimină 30% nem dificat; nu străbate bariera hematoencefalică intactă
Terapie intermitentă cu doze mari în MS:

- **doză** 700mg/m^2 suprafaţă corporală în 500ml 0,9% clorură de sodiu i.v., în primele 9 luni la fiecare 6 săptămâni, apoi la fiecare 2 luni (doză totală 51 g)
- **terapie adjuvantă**
  - *antiemetice*: 5mg = 1cps. tropisetron (Navoban) cu 1-2 ore înaintea terapiei
  - *profilaxie pentru cistită*: mesna (Uromitexan) 20% din doza de endoxan ca bol: la 0,4 şi 8 ore după administrarea de endoxan
  - *hidratare parenterală*: 500 ml NaCl sau Sterofundin înaintea terapiei, 2000 ml după terapie
- **controlul terapiei** scăderea numărului de leucocite la jumătatea valorii de la care s-a plecat (domeniu ţintă: cca 3000-4000/µl); nu se continuă terapia la sub 4000/µl leucocite

Acţiuni adverse:

- **anovulaţie /azoospermie** la 2 mg/kg GC după 6 luni (încă reversibil), la 12 luni sterilitate ireversibilă, nu influenţează libidoul sau potenţa
- **teratogenitate crescută** se impune excluderea unei sarcini înaintea începerii tratamentului
- **tulburări gastrointestinale** cu ulceraţii ale mucoasei

- **depresii ale măduvei osoase** rată crescută de leucemii
- **nefrotoxicitate** profilaxie cu urometexan (Mesna): 30% din doza de endoxan ca bol: 0,4 şi 8 ore după administrarea de endoxan
- **cefalee**
- **alopecie**

Supraveghere:
- **la începerea terapiei** excluderea unei sarcini, a infecţiei HIV, a tuberculozei
- **la fiecare ciclu terapeutic** formula sangvină, electroliţii, probe hepatice şi renale, ex. urină
- **regulat** formula sangvină şi enzime hepatice la început săptămânal, după o lună la 2-4 săptămâni

Contraindicaţii cistită
Interacţiuni:
- **Allopurinol** risc de agranulocitoză
- **Chloraldurat** creşterea nivelului seric al cyclophosphamid-ului, risc de cumulare
- **Phenytoin** acţiune redusă (reducerea nivelului seric de phenytoin)
- **antidiabetice orale / insulină** risc de hipoglicemie

4.4.0.5. *Metotrexat (MTX, Methotrexat Lederle)*
Acţiuni imunologice: nu se cunoaşte mecanismul de acţiune exact; antagonist al acidului folic (antimetabolit), stimulează sinteza IL-2, reduce activitatea IL-1, influenţează imunitatea celulară şi umorală (prin inhibarea sintezei de ADN); efecte antiinflamatoare: reduce mediatorii inflamaţiei (produşi sub acţiunea lipooxigenazei) şi creşte eliberarea de adenozină din celulele endoteliale
Acţiune în SM: testat până acum la un număr redus de pacienţi SM (n=110) (două studii publicate); la administrarea p.o. o dată pe săptămână a 7,5 mg metotrexat s-a redus frecvenţa puseelor şi progresia bolii la pacienţii cu SM cronic progresivă secundar [249], efectele terapeutice sunt vizibile mai ales la extremităţile superioare; până în prezent nu este pusă la punct o terapie recunoscută în SM [137,250]
Farmacocinetică: după administrarea p.o., rata absorbţiei 70%; timp de înjumătăţire plasmatic 5-17 ore, circuit enterohepatic, eliminare preponderent renală în decurs de 24 ore (50-90%)
Dozaj:
- **terapie la doze mici** 1x7,5 mg / săptămână, oral
- **câte** 7,5 mg acid folic (leucovorin, Lederfolat) la 24 ore după administrarea MTX
- **instalarea acţiunii** după mai multe săptămâni

Controlul terapiei: scăderea numărului de leucocite la 3500-4000/µl
Acţiuni adverse:
- tulburări digestive (greaţă, vomă, diaree, ulcere, enterită, malabsorbţie), sângerări gingivale, alopecie, exantem, pneumonie alergică şi fibroză pulmonară (foarte rar)
- afectarea măduvei osoase, osteoporoză, teratogenitate, hiperuricemie
- la tratament de lungă durată, risc de infecţii (cutanate, reactivarea zonei zoster)

Supraveghere:
- **numărul leucocitelor**
  - < 3500/µl, reducerea dozei la 5mg / săptămână
  - < 2500/µl, pauză medicamentoasă până cresc valorile > 3500/µl
- **restul elementelor figurate** numărul granulocitelor < 1500/µl, numărul limfocitelor < 800/µl, numărul trombocitelor < 80000/µl: pauză
- **probe hepatice** pauză la persistenţa următorilor parametri: GPT > 50U/l, AP >300U/l, γ-GT > 70U/l
- **monitorizare pulmonară** radiografie toracică înaintea instituirii tratamentului, supraveghere clinică şi test funcţional pulmonar la intervale de 3-6luni

Contraindicaţii: infecţii acute, ulceraţii gastrointestinale, afectare hepatică, depresia măduvei osoase, insuficienţă renală (creatinina > 2,0), sarcină, alăptare
Interacţiuni:
- **accentuarea acţiunii MTX** anticoagulante orale, ketoprofen, fenilbutazonă, salicilaţi, etanol, cloramfenicol, penicilină, sulfonamide, tetracicline

4.4.0.6. *Mitoxantron (Novantron)*
Acţiuni imunologice: efect antiproliferativ prin inducerea fragmentării ADN cu ajutorul topo-izomerazei II şi interacţiunea cu moleculele de ADN; acţionează mai mult asupra limfocitelor B decât T; în encefalomielita experimentală alergică (EEA) este de 10-20 de ori mai activ decât ciclofosfamida
Acţiune în SM: rezultate contradictorii obţinute deocamdată pe studii foarte mici; rezultatele studiului multicentric european încă nu au fost publicate

Indicaţii: încercări de terapie doar în evoluţii rapide, în "pusee" şi SM cronică progresivă după o analiză judicioasă a datelor individuale; IRM la începerea terapiei, documentare serioasă clinică şi electrofiziologică
Farmacocinetică: timp de înjumătăţire plasmatică după administrare i.v. este 1/2 -3 ore, fixare mare (80%) pe proteinele serice, repartiţie rapidă în ţesuturi, la nivel cerebral concentraţii de aproximativ de 500 ori mai mici decât în ficat şi splină, eliminare preponderent hepatică
Terapie intermitentă cu doze mari:

- **schema de dozare** (modificată după prof. Kappos, Basel):
  - *ciclul 1 – ziua 0*: 10-12mg/m², suprafaţă corporală în 250ml NaCl 0,9% sau 5% levuloză i.v. în decursul a 15-30 minute
  - *ciclul 2- ziua 21*:
    - nr. leucocite > 3500/µl: repetarea terapiei
    - nr. leucocite < 3500/µl: temporizare până cresc leucocitele peste 3500/µl (de regulă după 7-10 zile)
    - nr. leucocite < 2000/µl reducerea dozei de mitoxantron cu 25%
  - *ciclul 3 – ziua 43*: aceeaşi procedură ca la ciclul 2
  - *ciclul 4 – ziua 65*: aceeaşi procedură ca la ciclul 3, în plus IRM pentru controlul evoluţiei; la stabilizare clinică şi situaţie stabilă în IRM, terapie de întreţinere cu câte o doză în lunile 6, 9 şi 12
- **terapie de acompaniere** antiemetic tropisetron (Navoban): 1 cps. a 5 mg 1-2 ore înaintea terapiei

Acţiuni adverse: cardiotoxic (aritmie acută, insuficienţă cardiacă) începând cu o doză totală de 100-140 mg/m², toxic local la injectare paravenoasă, inflamaţii ale mucoaselor, amenoree secundară
Supraveghere: formula sangvină în zilele 7, 10, 13, 18, 21; EKG înaintea fiecărui ciclu
Contraindicaţii: aritmii acute, fracţie de ejecţie ventriculară stângă < 50%, insuficienţă cardiacă manifestă
Interacţiuni: accentuarea hiperuricemiei la administrare concomitentă de sulfonamide şi anumite diuretice

4.4.0.7. *β-interferon (IFN-β 1a/1b) (Avonex, Rebif, Betaferon)*

Acţiuni imunologice:

- acţiune antagonizantă faţă de β-interferon şi prin inhibarea sintezei de γ-IFN, de unde rezultă
- exprimare scăzută de molecule MHC-II pe celulele care prezintă antigene (important pentru interacţiunea limfocitelor T cu celulele-ţintă)
- secreţie redusă de mediatori potenţial mielinotoxici şi inflamatori de către macrofage (IL-1, IL-6, TNF-α), precum şi exprimare redusă a receptorilor Fc şi C-3
- îmbunătăţirea funcţiei limfocitelor T-supresoare

Acţiune în cazul SM:

- **SM în pusee** (modificări comparativ cu placebo): vezi tabelul de la pag 412

	IFN-β-1a (Avonex) [347]	IFN-β-1a (Rebif)[1]	IFN-β-1b (Betaferon) [802]
Dozaj	1x6Mio IE/săpt i.m.	3x6Mio IE/săpt s.c.	3,5x8Mio IE/săpt. S.c.
Durata studiului	2 ani	2 ani	5 ani
Prelungirea timpului până la primul puseu	+43 %	+75 %	+94 %
Reducerea numărului de pusee în cursul a doi ani	-18% (p=0,04)[2] -32% (p=0,002)[3]	-29 % (p<0,001)[2]	-34 % (p<0,001)[2]
Reducerea puseelor grave şi de gravitate medie	Fără informaţii	28 % (p=0,01)	-49 % (p≤0,01)
Procent de pacienţi care în decurs de 2 ani nu au mai suferit pusee	+43 % (p=0,03)	+75 % (p=0,002)	+94 % (p=0,007)
Diminuarea cu mai mult de 1 a progresului bolii în EDSS	-12 % (p=0,024)	-9 % (p=0,04)	-12 % (p=0,043)
Reducerea numărului de focare active în IRM	-52 %	-67 %	-87 %
Reducerea suprafeţei totale a leziunilor ponderate înT-2	-6,7 %	-12,1 (p=0,0001)	-17,3 (p=0,001)

[1]lucrare încă nepublicată la intrarea cărţii sub tipar
[2]intenţie de a analiza modalităţile terapeutice după evaluarea a 296 de pacienţi
[3]evaluarea doar a pacienţilor (N=172) observaţi timp de 104 săptămâni

- **SM cronic-progresivă secundară** (rezultatele studiului european privind IFN-β-1b): întârziere semnificativă a progresivităţii bolii (p = 0,0008) observabilă din cea de a 9-a lună de tratament, independent de gradul de handicap (EDSS), la pacienţi cu şi fără pusee, reducere semnificativă a ratei puseelor (-10%,

p=0,0083), reducere foarte semnificativă a volumului leziunilor în analiza T2 – IRM (p = 0,0001) şi a numărului de leziuni noi mediu cumulat (p = 0,0008)

Indicaţii:

- evoluţie cu pusee a SM, minimum 2 pusee în ultimul an
- vârstă între 18-50 ani
- handicap mai mic de 5,5 pe scara Kurtzke, capacitate de deplasare (mers)

Dozaj:

- **vezi tabel**
- **medicaţie de acompaniere** vezi mai jos

Controlul terapiei: clinic: reducerea frecvenţei puseelor, prelungirea intervalelor dintre acestea, linişte în cazul evoluţiei în pusee a SM

Acţiuni adverse:

- **toate** reacţii dermice locale (eritem, inflamaţie, rareori necroze), stare (senzaţie) generală de boală, febră, frisoane, cefalee şi mialgii (tratament vezi mai sus), reacţii alergice, depresii
- **aparţinând substanţei** (între paranteze valorile la placebo): vezi tabelulT13 la p. 413

	Avonex (IFN-β-1a)	Rebif (IFN-β-1a)[1]	Betaferon (IFN-β-1b)
Simptome pseudogripale	61 % (40 %)[2]	56 % (51 %)	76 % (56 %)
Inflamaţie locală (injectare)	?	66 % (15 %)	69 % (6 %)
Febră	23 % (13 %)[2]	25 % (16 %)	58 % (34 %)
Necroze.	0[2]	1 % (0)	2 % (0)

[1] lucrare nepublicată

[2] în studiul cu Avonex profilaxia complicaţiilor s-a făcut cu acetamenofen, paracetanol

- **tratamentul efectelor adverse** tratament pasager cu, spre ex. 500-1000 mg paracetamol sau 75mg diclofenac sau 400 mg ibuprofen cu 2 ore înainte şi după injectare; injectare pe cât posibil înainte de culcare (se simt mai puţin efectele secundare în somn)
- **anticorpi**
  - ➢ numai la o parte din pacienţi la care terapia nu are succes se găsesc după un an anticorpi neutralizanţi faţă de IFN-β-1a/b (reacţionează încrucişat)
  - ➢ importanţa acestor anticorpi pentru aprecierea terapiei încă neclară – continuarea terapiei nu se va face în funcţie de existenţa sau nu a anticorpilor, ci orientându-ne după evoluţia clinică [601]
  - ➢ **Supraveghere** criterii de întrerupere a terapiei: progresivitatea bolii sub terapie; pusee repetate care necesită tratament cu cortizon, depresii grave şi tendinţe suicidare, injectarea neadecvată a β-interferonului

Contraindicaţii: sarcină, gamopatie monoclonală (sindromul *capillary leak*)

Interacţiuni: nu se cunosc

4.4.0.8. *Glatirameracetat (Copaxone, denumirea anterioară: Copolymer-1)*

Generalităţi: va fi admis probabil în 1999 în Germania

Acţiuni imunologice: încă neclarificate; probabil împiedicarea formării complexului trimolecular din antigen MHC-II, mieloproteină bazică (MBP) şi receptorul pentru celule T de pe celulele cu antigen; în plus probabil activarea unor celule T-supresoare, care suprimă activarea celulelor T intermediată de MBP

Acţiune la SM [362,363]: durata observaţiilor 35 luni, reducere semnificativă a ratei puseelor cu 32% (p = 0,002), reducerea semnificativă a progresului bolii în comparaţie cu placebo (agravare = 1,5 puncte în EDSS: placebo 41,6%, glatirameracetat: 21,6%, p = 0,001), prelungirea evidentă a intervalului până la următorul puseu după începerea tratamentului (+45%, p = 0,057); date IRM numai de la 27 pacienţi

Indicaţii: forma de evoluţie în pusee a SM, ≥ 2 pusee pe an

Dozaj: 1x20 mg s.c./zi

Acţiuni adverse:

- reacţii dermice (90%; placebo: 59%), reacţie "post-injectare" sistemică (durată 30sec-2min: dureri anginoase, palpitaţii, *flush*, anxietate) (16%; placebo: 5%)
- **nu apar reacţii adverse** la nivelul splinei, ficatului, rinichiului, măduvei osoase, tractului digestiv, plămânilor, sistemului cardiovascular, fără modificări ale valorilor de laborator, nu există risc crescut de infecţii

4.4.0.9. *Imunoglobuline*

Acţiune imunologică mecanism de acţiune încă neclarificat, mecanisme posibile [169]: anticorpi antiidiotipici din serul unor donatori inactivează anticorpii patologici ai bolnavilor; prin acţiunea

imunoregulatoare a anticorpilor antidiotipici se realizează supresia sintezei de anticorpi în celulele plasmatice şi supresia activităţii celulelor T-helper; blocada receptorilor Fc ai celulelor efectoare ale sistemului imunitar, inhibarea preluării factorilor complementului seric activaţi (anafilatoxine, factori de aderenţă, chemotaxine, perforine) de către celulele-ţintă prin legarea C3b şi C4b de fragmentele Fab a IgG- iv, modularea sintezei şi eliberării de citokine şi antagonişti ai citokinelor
Indicaţii: neadmis oficial pentru nici o afecţiune neurologică: indicaţii (*off-label* în neurologie: sindrom Guillain-Barré, polineuropatie cronică inflamatorie demielinizantă (PCID), miastenie gravă, poliomiozită, scleroză multiplă, epilepsia copiilor rezistentă la terapie
Farmacocinetică: timp de înjumătăţire 21 zile
Dozaj: 0,4g/kg greutate corp/zi, timp de 3-5 zile
Controlul terapiei: efect clinic
Efecte adverse: foarte rar reacţii alergice, între altele prin formare de imunocomplexe: cianoză, tahicardie, dispnee, creşterea temperaturii; la până la 5% apar mialgii, temperatură, reacţii flush, infarct cerebral în cazul unei viscozităţi serice prea mari, foarte rar meningită aseptică
Supraveghere:

- **control de laborator înaintea instituirii tratamentului**
  - ➢ *vâscozitate sangvină, crioglobuline* [141]; nu se administrează IgG la parametri patologici; risc crescut pentru infarct cerebral
  - ➢ *deficit IgA*: risc crescut pentru reacţii alergice datorită anticorpilor posibili, faţă de cantităţi reduse de IgA în preparatul imunoglobulinic

Contraindicaţii: deficit IgA, hipersensibilitate faţă de imunoglobuline omologe; ATENŢIE la: vârste înaintate, insuficienţă renală preexistentă, diabet, infarct în antecedente
Interacţiuni: vaccinuri vii: inactivare până la 3 luni după administrare de imunoglobuline

4.4.0.10. *Plasmaferează*

Procedură:

- **separarea celulelor**: centrifugare
- **separarea plasmei**: filtrare; necesară înlocuirea albuminelor (proteinelor)
- **imunoadsorbţia**: îndepărtare ţintită a anticorpilor prin legături hidrofobe: nu este necesară înlocuirea proteinelor

Contraindicaţii: **pneumonie**: pneumonie incipientă – amânarea plasmaferezei; pneumonie manifestă – întreruperea plasmaferezei
Complicaţii [644]

- **procedurale**: iritarea pereţilor arteriali, alergii, tulburări de coagulare prin depleţie, bronhospasme
- **imunologice**: septicemie, infecţii oportuniste
- **incidenţa complicaţiilor**:
  - ➢ grave (14%): septicemie, tromboze, hipotensiune
  - ➢ letale: 0,1-2% raportat la numărul de cazuri

4.5. Terapia durerii

A. Hufschmidt şi T. Fenerstein

4.5.0.1. *Generalităţi*

Terapia antalgică cuprinde, datorită multitudinii de cauze şi simptome, atât metode organice (fizice), cât şi psihice, care trebuie frecvent completate prin iniţierea unor măsuri socioterapeutice. În timp ce durerea acută poate fi uşor atribuită unei cauze şi tratată ţintit, în cazul *durerii cronice* avem de a face cu cauze multiple, care necesită o schemă de tratament complexă
Anamneză orientată simptomatologic:

- **durată**: început (debut), evoluţie (reducere, accentuare, fluctuaţii, în accese)
- în evoluţia fluctuantă şi sub formă de acces: frecvenţă, durată, sincronizare (cu momentul din zi, anotimp, menstruaţie)
- **dimensiune spaţială** unde? (regiune corporală afectată) cum? (circumscrisă/extinsă) încotro iradiază
- **dimensiune cauzală**
  - ➢ *declanşatorul iniţial al durerii*
  - ➢ *influenţarea durerii*: ce determină instalarea durerii, ce reduce sau ce exacerbează durerea

- *importanța durerii*: simptome de acompaniere, repercusiuni biografice/sociale

- **intensitate**: scala analoagă vizuală (VAS) sau gradație de la 1-10; reacția pacientului (întreruperea lucrului, odihnă la pat)
- **factori iatrogeni**: ce terapie a urmat (probleme induse prin medicație, dependență), explicație medicală
- **dimensiuni subiective**: modele proprii de explicare a durerii, locul ocupat de durere în antecedentele pacientului

Recomandări pentru indicația diferențiată (exemple):

- **dureri lombare**: terapie în funcție de durata durerii (recomandările conferinței de consens a Societății Germane pentru studiul durerii și a Societății Germane de Reumatologie 1992); medicamentele sunt enumerate în ordine preferențială (AINS = antireumatice nesteroidice)
  - **supraacut** (< o săptămână): AINS, Flupirtin, anestezice locale, relaxante musculare
  - **acut** (< 3 luni): flupirtin, AINS, derivați morfinici, anestezice locale, musculorelaxante
  - **cronic**: (> 3 luni): antidepresive, derivați morfinici, Flupirtin, AINS
- **dureri tumorale** (schema gradațiilor OMS lărgită):
  - gradul 1: terapie cauzală
  - gradul 2: anestezie regională, intervenție neurochirurgicală
  - gradul 3: analgezice neopioide
  - gradul 4: opioide slabe și analgezice neopioide
  - gradul 5: opioide puternice și analgezice neopioide
  - gradul 6: opioide spinale sau perfuzii subcutane (injecții) cu opioide
- **cefalee**: vezi în funcție de diferitele sindroame de dureri de cap la dureri de cap și ale feței
- **nevralgia Zoster**: pag 326
- **nevralgia de trigemen**: pag 318
- **durerea de deaferentare** pag 325

4.6. Terapia antialgică medicamentoasă

4.6.0.1. *Analgezice cu acțiune preponderent periferică*

Acțiune:

- **periferică**: inhibarea ciclooxigenazei – inhibarea sintezei de PG – reducerea excitabilității nociceptorilor
- **centrală** probabilă inhibare a transmisiei substanței P

Substanțe	T1/2 (h)	Doze maxime (mg)	Reacții adverse, contraindicații
Aspirină	0,3	4000	1,7,2,8
Diclofenac	2	200	1,6,2
Ibuprofen	2	3600	1,7
Indometacin	6	200	1,3,4,7
Metamizol	3	6000	2,3,5
Naproxen	. 14	1000	1
Paracetamol[1]	2	6000	2,6
Piroxicam	14-160	20	1
Tolmetin	3	2000	1

[1] neinflamator

Efecte adverse (EA) /Contraindicații: *(CI)*:

1. EA*: ulcere gastrointestinale: mai reduse în cazul ibuprofenului și ale abumetonei, mai evident la aspirină
2. CI**; tulburări ale funcției hepatice
3. EA: tulburări ale hematopoezei
4. EA: cefalee
5. EA: agranulocitoză, șoc la administrare i.v. rapidă; C.I.: porfirie hepatică acută, deficit de glucozo-6-fosfat-dehicrogenază

6. EA: neuropatie la administrare prelungită
7. EA: la astmatici, în 2-10% din cazuri declanşează criza de astm
8. EA: reducerea agregării trombocitare

*efect advers; **contraindicaţii.

4.6.0.2. *Alte analgezice neopioide*

Flupirtin

- **preparat**: Katadolon^{R} caps. 100 mg
- **acţiune**: antagonist NMDA; activează sisteme de inhibare descendentă; analgezică şi relaxant-musculară (prin inhibarea reflexelor mono- şi polisinaptice); intensitatea acţiunii a 100 mg comparabilă cu cea a 50 mg Tramadol, respectiv 50mg Pentazocin; nu dezvoltă toleranţi
- **indicaţii**: dureri din hernia de disc, dureri lombo-sacrale, algii miofaciale, afecţiuni articulare reumatologice, dureri tumorale, dureri post-operatorii
- **dozaj**: 3x1-2 caps.
- **supraveghere**: controlul parametrilor hepatici şi renali, în cazul tratamentului ce depăşeşte 14 zile; timp maxim de tratament – 4 săptămâni
- **efecte adverse**: oboseală, gură uscată, vertij, tulburări gastrointestinale, eventual uşor disforizant (potenţial redus de dependenţă)
- **contraindicaţii**: encefalopatie hepatică (în antecedente), miastenie

4.6.0.3. *Analgezice opioide (analgezice puternice)*

Acţiuni clinice (morfina):

- **centrale**: analgezică, sedativă, euforizantă, depresivă, respiratorie (sensibilitate scăzută la CO_2), antitusivă, pasager-emetică / în concentraţie mai mare antiemetică, parasimpatomimetică (mioză, bradicardie, tonicizarea musculaturii netede), eliberare crescută de ADH
- **periferice**: creşterea tonusului musculaturii netede, scăderea motilităţii (constipaţie, retenţie urinară / eventual reflux), eliberare de histamină (bronhospasm la astmatici, scăderea tensiunii)

Probleme speciale:

- **dezvoltarea farmacodependenţei**
  - **dependenţă fizică** (apariţia unor simptome de abstinenţă la întreruperea bruscă a administrării) se instalează de regulă, dar simptomele durează cca 1 săptămână
  - **dependenţă psihică** (rezultatul unei condiţionări: durere – administrarea medicamentului – analgezie = răsplată): riscul foarte mic în cazul pacienţilor cu dureri mari şi aplicarea terapiei lege artis [634]
- **dezvoltarea toleranţei**: intensitatea acţiunii scade la aceeaşi doză
  - **redusă pentru efectul analgezic**, necesitatea unui consum crescut de opioid indică mai curând o intensificare a durerii, nefiind vorba de dezvoltarea unei toleranţe
  - **pentru efectele adverse**
    - dezvoltare rapidă a toleranţei (zile) faţă de stările de rău, sedare, euforie
    - dezvoltare lentă de toleranţă (săptămâni) pentru depresia respiratorie
    - nu se dezvoltă toleranţă sau este redusă pentru constipaţie şi mioză

Reguli de tratament cu analgezice puternic active

- **principial**
  - **administrare „la ora fixă”**, eventual, în plus, medicaţie “de urgenţă”
  - **medicaţie orală,** ori de câte ori se poate
  - **ajustare individualizată a dozei,** eventual sub supraveghere intensivă se face titrarea dozei prin aplicare i.v. pentru o mai rapidă stabilire a necesarului (în cazul morfinei, la administrare orală este nevoie de o cantitate de 2-3 ori mai mare decât doza de i.v. activă)
  - **controlul eficienţei terapeutice**: (notarea evoluţiei) şi schimbarea dozei dacă aceasta se impune;
  - **profilaxia efectelor adverse (secundare)** (vezi mai jos)
  - **administrare sub supraveghere medicală**
  - **combinarea cu un analgezic periferic**
- **reguli speciale la dureri de cauzalitate non-malignă**
  - prescripţia se face doar de către un singur medic
  - *contraindicaţii*: dependenţe în anamneză, tulburări de personalitate

➢ **informare în scris a pacientului privind riscurile**: efecte adverse, dependenţă fizică, interacţiuni medicamentoase active central, participare la trafic; obţinerea acordului scris pentru instituirea tratamentului

➢ **modificarea** dozei doar de către medic

➢ **consultaţii** iniţiale, lunare, cu stabilirea gradului de analgezie, efecte adverse, grad de invalidare, modificări de comportament, dependenţă psihică (stocare de medicamente, autoadministrare necontrolată)

Prescriere

- ***cantităţi***: cantitatea maximă prescriptibilă poate fi prescrisă în decursul a 30 zile; *în cazuri particulare, la pacienţi cu tratament de durată este posibilă depăşirea dozei (cantităţii) maxim admise, dar se notifică cu "E", însemnând "excepţie".* În Germania se respectă următoarele reguli:
- **reţeta**

➢ **reţetele pentru stupefiante** au regim special; *este permisă completarea reţetelor la maşina de scris sau cu perforator acicular*

➢ **în 3 exemplare** exemplarele 1 şi 2 pentru farmacie, ex. 3 rămâne la medic şi trebuie păstrat 3 ani de zile; *alte modalităţi de documentare a medicului: fişe, cărţi (colecţii) de reglementări ale Bundestagului – comisia medicală, computer-ul*

➢ **date necesare**

- nume, prenume, data naşterii pacientului, data
- denumirea analgezicului: preparat sau denumire generică
- conţinut (cantitate) în substanţă stupefiantă în unităţi de greutate***, dacă nu este deja inclusă specificaţia respectivă în denumire***
  - fiole, tablete, supozitoare: pentru fiecare formă şi doză unică
  - sticle picurătoare: per ambalaj
- numărul de bucăţi
- indicarea modului de administrare sau observaţia "conform indicaţiilor scrise predate pacientului"
- numele medicului, titlu, adresă, număr de telefon

➢ **greşelile observate pot fi corectate de către farmacist**

➢ **pescripţii în cazuri de urgenţă posibile pe reţete uzuale sau pe o bucată de hârtie cu indicarea faptului că este o "prescripţie de urgenţă", a doua zi trebuind să predea o reţetă tip BtM marcată "N" (caz de urgenţă / Notfall)**

➢ admisă **prescripţia combinată** a două medicamente, pe un singur formular de reţetă

Forme de administrare:

- **orale**: la alegere şi în majoritatea cazurilor suficiente; în cazul insuficienţei, se creşte doza (nu e nevoie să se treacă la altă formă de aplicare); în cazul problemelor de deglutiţie se trece pe granulat retard de morfină (aplicabil prin sondă), picături de metadonă, supozitoare (echivalenţa doză orală *vs* supozitor 1:1), sublingual buprenorfin sau plasture fentanil

➢ **probleme**: latenţa instalării acţiunii (mai ales la preparate retard)

- **i.v., i.m., s.c.** indicat în terapia formelor acute (ex. postoperator), în tratamentul durerilor paroxistice şi în cazul problemelor legate de administrarea orală (vomă, tulburări de deglutiţie)

➢ **perfuzie subcutană continuă (PSC)** = administrare continuă cu ajutorul unei pompe reglatoare a procesului, cu posibilitatea administrării în bolus asociat durerii maxime

- **supozitoare**: în tulburări de deglutiţie; biodisponibilitate mărită

➢ **problemă** nu există forme retard

- **transdermic**: plasture transdermic fentanil la fiecare 72 de ore (la unii pacienţi, la 48 de ore); până acum, admis numai pentru pacienţii cu tumori; identificarea dozajului se face în aceleaşi condiţii (staţionare), deoarece pentru echivalenţa dozajelor există doar date orientative

➢ **avantaje**: avantajos pentru pacient, variaţii serice relativ puţine

➢ **probleme**: latenţă de acţiune la prima administrare mai multe zile, efect "de plafon" la 300µg/oră, greutate în manevrare – pericol de depresie respiratorie

- **peridural**

➢ **indicaţii**: ineficienţa tratamentului oral, efecte adverse sistemice intolerabile, dureri postoperatorii, faza terminală în cancer

➢ **avantaje**: concentraţia activă mare la locul de aplicare, efecte adverse sistemice reduse

➢ **efecte adverse**: hipotensiune, bradicardie, relaxare musculară (târzie > 8 ore), depresie respiratorie, prurit, retenţie urinară, vomă, de aceea fixarea dozei se face în condiţii "staţionare"

- *patient-controlled analgesia* (PCA): administrarea subcutană sau peridurală cu ajutorul unei pompe proces-reglatoare, cu posibilitatea administrării crescute în maximele (vârfurile) dureroase
- **intraventricular**: în cazul durerilor din sfera cap/gât, altfel insuportabile şi în cazul intenţiei de prelungire a duratei de viaţă

Substanţa	Cantităţi maxime	Doze echivalente cu 10 mg de morfină i.v. sau 30 mg p.o.	Efect "de plafon"	Durata acţiunii (ore)
Buprenorphin	150	0,4 mg i.m., 0,4-1 mg s.l.	4-5 mg/zi p.o.	6-10
Dihydrocodein	-	200 mg p.o.	240 mg	4 (8-12)
Fentanyl	120			2-4
Hydromorphon	600	1,5 mg i.m., 3 mg p.o.		2-3
Methadon	1500	2,5-5 mg i.m., p.o.		5-7
Morphin	20000	10 mg i.v., i.m. 10-15 mg s.c., 30 mg p.o.		2-4 (8-12, până la 24 ore)
Pentazocin	15000	20-50 mg i.m., 180 mg 90 mg i.v./i.m. p.o.	90 mg i.v./i.m.	2-3
Pethidin	10000	100-150 mg i.m., 300 mg p.o.		2-4
Piritramid	6000	15-30 mg i.m.		2-4
Tilidin	-	100-200 mg p.o.		3 (8-12)
Tramadol	-	5-120 mg i.m.,p.o. 300 mg i.v./i.m.	300 mg i.v./i.m.	2-4

Terapia de asociere:

- **asocieri salutare**: opioid + analgetic periferic
- **asocieri greşite**: opioide între ele (principial greşit)

Efecte adverse:

- **general valabile**
  - ➢ **neurologice şi psihice**: sedare şi afectare cognitivă (reducerea vitezei de reacţie; incapacitate de participare la trafic – nu e general valabil, trebuie apreciat individual), ameţeli, cefalee, crize convulsive, hipotermie; dezvoltarea farmacodependenţei
  - ➢ **efecte secundare spasmogene**: (nu la pethidin, tilidin, redus la tramadol); constipaţie, spasme ale pancreasului şi căilor biliare (colici)
  - ➢ **efecte secundare anticolinergice** (mai reduse la Brupenorphin): uscăciunea gurii, miozà
  - ➢ **efecte secundare prin eliberare de histamină** (nu la fentanyl şi piritramid): bronhospasme, vasodilataţie, transpiraţie, prurit
- **speciale**

Substanţe	Depresie respiratorie	Euforie	Greaţă, vomă	Depresie circulatorie	Intestin, musculatură netedă
Buprenorphin	+	(+)	-	++	-
Dihydrocodein	Reacţii adverse ca la morfină	(+)	+	(+)	+
Fentanyl	++	++	+	++	++
Hydromorphon	++	++	++	++	++
L-Methadon	++	++	++	++	++
Morphin	++ (2 mg)	++ (sănătos)	++	++ (tendinţă la colaps)	++ (constipaţie, spasme)
Pentazocin	(+)	Disforie, halucinaţii	-	- (stimulare)	-

Substanțe	Depresie respiratorie	Euforie	Greață, vomă	Depresie circulatorie	Intestin, musculatură netedă
Pethidin	++	++	++	++	+
Piritramid	+	+	+	+	+
Tilidin	++	++	++	++	++
tramadol	-	++	++	++	-

Tratament / profilaxia față de efectele adverse:

- **depresie respiratorie**: supraveghere, eventual antagonizare cu Naloxon
- **stare de rău, vomă profilaxie înainte de instituirea medicației cu opioide** ex. cu domperidon (Motilium^{R}) până la 3x40 mg p.o.; tratament gradual cu dimenhydrinat (Vomex A^{R}) supoz. 3-4/zi sau triflupromazin (Psyquil^{R}) supoz. 1-2/zi, – ondansetron (Zofran^{R}) până la 3 x mg/zi, eventual în asociere cu dexametazonă; dezvoltarea toleranței în decursul a câtorva zile
- **constipație profilatic înaintea medicației opioide**, nu dezvoltă toleranță; profilaxie cu alimentație bogată în "fibre", lichide (mai ales sucuri de fructe), apoi gradat, lactuloză (Bifiteral^{R}, Laxomundin^{R}) 1-2 x 5-10 g, Agiolax^{R} 1-2 linguriță/zi, bisacodyl (Dulcolax^{R}) supoz, Microclist^{R} – evacuare manuală

4.6.0.4. *Alte substanțe utilizate în algeziologie (adjuvante)*

Antidepresive:

- **mecanism de acțiune**: pe căi dolor-inhibitoare serotoninergice sau noradrenergice descendente; efect independent de acțiunea antidepresivă; latență până la instalarea efectului numai 3-7 zile
- **indicații [517]**
  - **dureri neuropatice**: nortriptylin, imipramin, amitriptylin, desipamin; >50% îmbunătățirea stării la 30% din pacienți
  - **nevralgie zoster**: desipramin, amitriptylin
  - **nevralgii faciale atipice**: dotiepin, phenelzin
  - **dureri centrale**: amitiptylin
- **dozaj**: doză "analgezică" de regulă mai redusă decât cea antidepresivă:
  - **Amitriptylin (Saroten, Equilibrin)**: se începe cu 10-25 mg amitriptylin / noapte, se crește până la maxim 150mg/zi; **ATENȚIE** la asociere de antidepresive triciclice cu carbamazepin, inducție enzimatică de citocrom P450 prin Carbamazepin – degradare mai rapidă a antidepresivelor – valori serice scăzute, de aceea sub control seric, dozaj mai mare pentru antidepresive
  - **clomipramin (Anafranil^{R})** - perfuzabil: ziua 1: perfuzie / injecție cu 1 fiolă de 25 mg, ziua 2: 2 fiole etc. până în ziua 6: 6 fiole; începând cu ziua 7, se schimbă cu tablete, pentru fiecare fiolă socotindu-se o tabletă de 25 mg
- **supraveghere**: la pacienți vârstnici, EKG înaintea instituirii tratamentului și în faza de creștere a dozei
- **efecte adverse**: sedare, hipotensiune, declanșare de crize de glaucom, retenție urinară; 30% din pacienți au efecte adverse mai ușoare, 4% întrerup terapia datorită efectelor adverse grave
- **contraindicații**: glaucom, hiperplazie benignă de prostată, tulburări de ritm cardiac

Anticonvulsivante:

- **mecanism de acțiune**: reducerea potențialelor patologice de acțiune (frecvență prea înaltă, prag prea scăzut), în parte, inhibarea excitației ectopice, gabapentin: inhibarea sintezei de glutamat
- *experiență clinică* cu carbamazepin, phenytoin, valproat, clonazepam, gabapentin

Baclofen (Lioresal)

- **mecanism de acțiune**: antagonist al receptorilor GABA A; inhibare presinaptică a sinapselor excitatoare din cornul posterior
- **indicații**: dureri de regulă în pareze spastice, nevralgii de trigemen (pag 318)
- **dozaj**: se începe cu 2-3x5 mg, se crește până la limita toleranței
- **efecte adverse**: obnubilare, stare de rău, uscăciune a gurii, constipație sau diaree, retenție urinară, hipotonie, simptome cerebelare, scăderea pragului convulsivant, scăderea capacității de reacție
- **contraindicații**: boala Parkinson

Calcitonin (Kasil)

- **mecanism de acţiune:** deblocarea transmisiei centrale a căilor inhibitoare ale durerii serotoninergice, inhibarea sintezei de peptide algogene
- **indicaţii**: metastaze osteolitice (spray nazal; rata de efect de 50%), dureri tumorale (chiar fără afectare osoasă), dureri de tip fantomă în stadiu acut
- **dozaj**: 100-200 UI i.v. sau în 1-2 doze singulare s.c. sau i.m.
- **efecte adverse**: greaţă, diaree, eritem facial (flush), rareori diureză crescută

Substanţe cu aplicare topică

- **EMLA-gel** (*entetic mixture of local anaesthetics*): experienţă în nevralgii zoster şi în polineuropatii dureroase
- **capsaicina**
  - **mecanism de acţiune**: depletor de substanţă P (deversare iniţială – durere arzătoare, apoi depleţie – analgezie)
  - experienţă clinică la:
    - nevralgie zoster: uşurarea durerii la cca 1/3 din pacienţi
    - polineuropatie diabetică dureroasă
  - **dozaj**: 0,075% unguent, aplicare de 4 ori zilnic, minimum 4 săptămâni

4.6.1. Blocada simpaticului şi procedee înrudite

Blocada prin Guanitidină – pag 322.

4.6.1.1. *Blocada ganglionului stelat*

Indicaţii: distrofie simpatică reflexă (DSR) (pag 321) şi sindrom dureros întreţinut simpatic (SDS) în regiunea membrelor sau dureri în cazul zonei zoster acute în regiunea capului şi membrelor

Metodă: sub monitorizare intensivă (EKG, tensiune, pregătirea intubării) injectare de 2-3ml anestezic local la 1-2 cm lateral faţă de cartilajul cricoid; în cazul terapiei neurolitice (neuroliză alcoolică, fenolică) dirijare prin CT

Efecte adverse: congestii nazale, hematom; în blocajul de pe dreapta blocarea eferenţelor simpatice către partea dreaptă a inimii, nodulul sinusal şi nodulul atrio-ventricular; la blocaj pe stânga, blocarea eferenţelor simpatice către inima stângă, reducerea tulburărilor de tip angină

Complicaţii: pareză recurentă tranzitorie (ATENŢIE: niciodată nu se injectează simultan pe ambele părţi), injectare intravasală / intraduralã, crize epileptice (<0,1%), pneumotorax, blocare tranzitorie a nervului frenic

Contraindicaţii: pareze opuse ale nervului recurent şi nervului frenic, rezecţie pulmonară pe partea opusă sau în general funcţie pulmonară redusă, blocaj AV total

4.6.1.2. *Blocada trunchiului simpatic lombar*

Indicaţii: distrofie reflexă simpatică (DSR) şi sindrom dureros întreţinut simpatic (SDS) în zona membrelor inferioare, ocluzie arterială

Metodă: injectare de 10 ml anestezic local în zona L1 până la L3 cca 5 cm lateral faţă de apofizele spinoase; în cazul terapiei neurolitice (neuroliză alcoolică, fenolică) sub control CT

Efecte adverse/complicaţii scăderea tensiunii prin vasodilataţie, parestezii, hipoestezii (N. genitofemural, N. iliohipogastric) până la o săptămână (5-18%), tulburări sexuale în cazul blocajului bilateral (2-9%) puncţia aortei sau a venei cave, pneumotorax, puncţie renală

Contraindicaţii: ocluzie aortoiliacală izolată, gangrenă avansată, prezenţa edemului gambier rezistent la terapie

4.6.1.3. *Analgezie opioidă locală ganglionară (AOLG) [494]*

Generalităţi:

- aplicaţii locale cu opioizi (buprenorphin) la nivelul ganglionului stelat, şi respectiv ganglionului cervical superior
- acţiune după fixarea pe receptorii opioizi din ganglionii simpatici
- până acum utilizare clinică redusă; în general mai puţin riscant decât blocada ganglionului stelat cu anestezie locală (fără pareze recurente de nervi, nu există riscuri de criză)

Metodă: aplicarea a 30µg buprenorphin (Temgesic) în 1-2 ml sol. 0,9% NaCl în spaţiul parafaringian, respectiv în ganglionul stelat sau ganglionul cervical superior

Indicații:

- s-au observat efecte favorabile în studii necontrolate în cazul DSR, respectiv SDS în regiunea membreleor superioare, nevralgie zoster, nevralgie de trigemen, neuropatie trigeminală
- justificat a se încerca în dureri faciale atipice

Efecte adverse după injectare, uneori dureri în zona encefalică/latero-cervicală/scapulară
Complicații: pneumotorax (la AOLG a ganglionului stelat)

4.6.2. *Terapia neurochirurgicală a durerilor*

4.6.2.1. *Operații DREZ (*dorsal root entry zone coagulation*) [804]*

Metodă: 10-20 de coagulări cu ajutorul electrodului de termocoagulare cu temperatură controlată, la 2-3 mm adâncime și 2-3 mm distanță de fisura posterolaterală (*radiofrequency coagulation*) sau cu CO_2-laser
Indicații: dureri de deaferentare, smulgere de rădăcină, dureri tip fantomă, dureri în leziuni spinale, rezultate mai puțin bune în nevralgii postherpetice sau dureri surde
Rezultate

- **smulgere radiculară**: ameliorare cu > 75 % la 2/3 (parțial fără dureri), scăderea acțiunii în primele 3 luni, apoi nu mai scade [418]
- **leziuni spinale** [213]: în general se obțin rezultate mai bune în durerile polisegmentale din *end zone pain*, în smulgere radiculară, dureri unilaterale sau dureri care sunt accentuate de umplerea vezicii sau a intestinului
  - **componentă polisegmentală dureroasă în centură** 80% ameliorare apreciabilă
  - **componentă dureroasă după secțiune**: 32% ameliorare apreciabilă
- **leziuni con/coadă de cal** [709]: după 3 ani, mai mult de 50% fără dureri
- **nevralgie zoster** (pag 326): la 90% inițial ameliorare, la 50% revine durerea în decurs de 6 luni, 9% ameliorare care se păstrează [212]
  - **efecte adverse**: la 31% inducerea unei alte dureri, intensitate 20-60% din durerea inițială [212]
- **dureri ale membrului fantomă / surde** ameliorări la 2/3 din durerile de tip fantomă; durerile surde rămân aproape neinfluențate [712]

Efecte adverse: (mai rare la procedeul termocontrolat): 8% deficite motorii sau senzitive ușoare respectiv probleme vezicale [805, 890]

4.6.2.2. *Cordotomie*

Cordotomie antero-laterală deschisă

- **indicații** dureri tumorale rebele, de nestăpânit cu opioide; metoda este tot mai mult abandonată ca urmare a apariției unor procedee alternative, nedestructive (ex. aplicație de opiacee în apropierea măduvei)
- **metodă**: secționarea unilaterală a tractului spinotalamic cu câteva segmente deasupra regiunii dureroase; intrarea pentru jumătatea inferioară a corpului la D3-5, pentru cea superioară la C1/2
- **indicații**: dureri tumorale strict unilaterale, distanțate față de linia mediană, rezistente la terapie
- **rezultate**: îmbunătățire (ameliorare) la 50-90% în fază acută [640]; 50% recidivează după 6 luni
- **efecte adverse**: pareze (13%), tulburări vezicale (20%), disestezii

Cordotomie cervicală percutană

- **indicații**: ca pentru cordotomie anterolaterală deschisă
- **metodă** (frecventă) – puncție C1/2 cu anestezie locală, termocoagulare utilizând tensiune mare asupra tractului spinotalamic, după electrostimulare de probă
- **rezultate**: ameliorare la 75-95% în acut [378,570], cota recidivelor cca 1/3;
- **efecte adverse**: pareze, tulburări vezicale, tulburări respiratorii (total sub 6%), dureri de deaferentare (1-5%).

4.6.2.3. *Alte proceduri ablative*

Comisurotomie anterioară: secționarea fibrelor spinotalamice care se încrucișează în comisura anterioară, pe lungimea mai multor segmente; metodă depășită
Hipofizectomie [588]

- **indicații**: dureri datorate metastazelor scheletului, dureri talamice
- **mecanism de acțiune**: necunoscut

- **metodă**: injectare de alcool în hipofiză (transsfenoidal)
- **rezultate**: 90% ameliorat, latență 2-3 zile
- **efecte adverse**: diabet insipid, insuficiență hipofizară (eventual incompletă), leziuni ale N. optic, fistule LCR

4.6.2.4. *Rizotomie (secțiunea rădăcinii posterioare) [166,469,640]*

Rizotomie:

- **metodă**: operație deschisă după blocare de probă sau electrostimulare in situ
- **indicații**: dureri maligne la nivelul peretelui toracic și abdominal
- **rezultat (succes)** reducere de durată a durerii la cca 28-70%
- **efecte adverse**: pareză funcțională segmentală prin perturbarea simțului pozițional
- **complicații**: fistulă LCR, hemoragie epidurală, anestezie dureroasă

Rizotomie selectivă după Sindou

- **metodă**: secționarea selectivă a fibrelor care vehiculează durerea în zona de intrare ventrală a rădăcinii posterioare
- **indicații**: dureri din infiltrația plexului
- **rezultat** reducere semnificativă (peste 50%) a durerii la 59% (timp de observare 6 luni până la 14 ani)
- **complicații** nu apar tulburări de sensibilitate profundă ca în cazul rizotomiei deschise, altfel ca la operația deschisă

Rizotomie percutană

- **metodă** termocoagulare a rădăcinii posterioare la 55-70°C timp de 120 sec
- **indicații**: dureri tumorale, dureri faciale în zonele de sensibilitate ale N. IX și X (nevralgie, dureri datorită infiltrației maligne)
- **rezultat**: ameliorare de durată după intervenția asupra rădăcinilor spinale cca 50% [328], la N. IX, respectiv N. X 60-100%
- **complicații**: rareori dureri nevralgice, nu există date exacte cu privire la frecvență

Termocoagularea ganglionului Gasser – vezi nevralgie de trigemen (p. 318).

4.6.2.5. *Procedură de denervare periferică*

Denervarea apofizelorarticulare

- **indicații**: sindrom de apofize articulare – vezi pag 336
- **metodă** termocoagularea ramurei dorsale a rădăcinii spinale după anestezie locală probatorie
- **rezultat**: [470,893] ameliorare imediat postoperator 70-80%, ameliorare de durată (timp de observare 6-30 luni la 60%, după operații de disc la 26%)
- **efecte secundare**: leziuni radiculare

Chemoneuroliza

- **indicații**: dureri circumscrise în afecțiuni maligne, spre ex. în zona aferentă nervilor intercostali (metastaze ale coastelor), a fibrelor caudale sacrale; perioadă de supraviețuire previzibilă max. 1 an; indicație severă în dureri nemaligne (sindrom interarticular dureros, dureri cicatriceale, neuronale); puțin eficient în durerea deaferentă
- **substanțe**: etanol 50-96%, fenol 5-10% în apă; fenol 5-10% în amestec 1:1 glicerină-apă; injectare în asociere cu un anestezic local
- **metoda** identificarea nervului cu un stimulator neural, injectare de 0,5-2,5 ml neurolitic;
- **rezultat**: durata de acțiune 3 săptămâni până la 6 luni
- **efecte secundare**: dureri de deaferentare la 2-20%, la tratarea unor nervi cranieni și în apropierea rădăcinilor nervilor intercostali, pericol de propagare a agentului către spațiul intratecal

Crioneuroliză

- **indicații**: nevralgie de trigemen (pag 318), în rest ca la chemoneuroliză
- **metoda** introducerea în apropierea nervului a unei sonde de răcire (-70° până la -120°C)
- **durata de acțiune**: săptămâni, la aplicare repetată până la 1 an
- **efecte secundare**: reacții alergice, dureri surde, trecătoare; în general, cât se cunoaște actualmente, puține efecte secundare

4.6.2.6. *Procedee de stimulare*

Electrostimulare epidurală spinală

- **sinonime**: stimularea electrică epidurală a funiculului, *dorsal column stimulation* (DCS)
- **mecanism de acţiune**: eliberare de opiode endogene (efect blocabil cu Naloxon !), inhibare segmentală a celulelor cornului posterior, activarea sistemelor inhibitorii centrale pe căi ascendente
- **indicaţii**: sindrom postdiscectomie (*failled back surgery*), dureri de tip fantomă/surde (pag 325), dureri în repaus din ocluzia arterială; alternativă la aplicarea opioidelor în apropierea măduvei, la pacienţi cu tumori
- **metodă** [878] introducere epidurală a unui electrod multipolar, în dureri în partea superioară a corpului la înălţimea C5-T2, în partea inferioară la T8-12; stimulare test pentru 4-6 zile (parestezиile trebuie să se suprapună pe dureri), în cazul succesului implantare definitivă a stimulatorului sub pielea abdominală
- *rezultate*:
  - **dureri neurogene**: iniţial semnificativ 40-88% (peste 50%) ameliorat, pe parcurs scade acţiunea la 1/3-1/2 dintre pacienţi
  - **dureri postdiscectomie**: iniţial semnificativ 44-91% (peste 50%) ameliorat, pe parcurs scădere la 1/3 din aceşti pacienţi
  - **dureri în ocluzia arterială** [419]: 61-80% ameliorare de durată
- **efecte secundare**: probleme tehnice (în special ruperea electrozilor) la 35-50%, fistulă LCR la agresiune durală (< 0,1%), infecţie

Electrostimulare cerebrală (*deep brain stimulation*, DBS)

- **indicaţii**: foarte reduse [588]: dureri de deaferentare (anestezia dolorosa) şi dureri ale nociceptorilor mai ales în zona facială
- **metodă** implantare stereotactică a unor electrozi de stimulare în talamus (pentru durerile de deaferentare), respectiv în substanţa periacpeductală/periventriculară (în dureri ale nociceptorilor)
- **rezultat**: ameliorat 50-80% [588], 50% recidive după 6 luni
- **efecte secundare**: parestezii, disestezii, accentuarea durerilor

4.6.3. Alte proceduri utilizate în terapia durerii

4.6.3.1. *Stimulare electrică transcutană (TENS)*

Mecanism de acţiune:

- **teoria *gate-control*** inhibare segmentală a celulelor cornului posterior prin aferenţele A-β
- **alte teorii**: activarea sistemelor inhibitorii polisegmentale spinale, modificarea excitabilităţii nervilor periferici

Indicaţii: dureri cicatriceale postoperatorii, dureri fantomatice, nevralgii zoster (pag 326), alte dureri neurogene, osteoartrită

Acţiune:

- **rată de eficienţă** cca 50%
  - dureri acute mai curând decât cronice
  - mai curând cele localizate la extremităţi decât axial
  - dureri localizate mai curând decât difuze
  - dureri generate periferic mai curând decât generate central
- **durata de acţiune**: dependent de cauza durerii (% pacienţi cu efect semnificativ):
  - **nevralgie zoster**: iniţial 59%, după 1 an 19%
  - **dureri neurogene**: iniţial 52%, după 3 ani 43%
  - **osteoartrită** iniţial 50%, după 1 an 20%

Aplicaţii:

- **localizare**: deasupra ariei dureroase, de-a lungul dermatomului, pe trunchiul nervos principal, în aria corespunzătoare neafectată a laturii de dureri-fantomă, *nu* deasupra sinusului carotidian
- **parametri**
  - **iritare (stimulare) convenţională** intensitate joasă (mică) (10-39 mA), frecvenţă mare (50-150 Hz), stimuli scurţi (10-30μs) distincţi
  - **stimulare cu stimuli distincţi, puternici = "electroacupunctură"** (scop: "contracţii musculare ritmice"): intensitate mare (la limita toleranţei), frecvenţă scăzută (1-4 Hz), stimuli distincţi, mai lungi (150-250μs)

- **durata**: 2-3x20min.

Contraindicații: bypass, tulburări locale de sensibilitate (pericol de ardere)
Efecte secundare iritații dermice, dureri musculare (febră musculară) la stimulare peste pragul motor)

4.7. Medicamente psihotrope

T.J. Fenerstein

4.7.0.1. *Neuroleptice*

Acțiuni pe receptori

- **antidopaminergice**: pe receptori pre- și postsinaptici
- **anticolinergice** (mai ales thioridazin, clozapin)
- **antiadrenergice**: (mai ales thioridazin, risperidon, levomepromazin, clozapin)
- **antihistaminergice**: (mai ales levomepromazin, clozapin, risperidon)
- **antiserotoninergice** pe receptorul 5-HT_{2A} (mai ales risperidon, clozapin)

Acțiuni clinice: antipsihotice, antiemetice (area postrema).
Acțiuni secundare:

- sedare, inducție de sindrom parkinsonian, decuplarea reglării temperaturii, sindrom malign neuroleptic (vezi pag 354), creșterea apetitului, creșterea eliminării de prolactină, hipotonie și tahicardie (secundară), efect inotrop cardiac negativ, colestază; mai rar tromboze, agranulocitoză, anemie
- clozapin: nu este parkinsonizant; agranulocitoză (0,8% în primul an, 0,91% în primul 1,5 ani) [10], delir (blocajul receptorilor muscarinici din SNC), rar crize epileptiforme (mai ales într-o afectare cerebrală anterioară)
  - ➢ procedură
    - o leucocite < 3500: controlul formulei sangvine 2x/săptămână
    - o leucocite < 3000: întreruperea tratamentului

Contraindicații: agranulocitoză, colestază, sindrom neuroleptic malign (pag 354).
Intoxicații: vezi p. 230.

Nume generic	Preparat	Doze zilnice	Efect sedativ
Phenothiazine			
Fluphenazin	Dapotum, Lyogen	3-20	(+)
Levopromazin	Neurocil	100-600	++
Perazin	Taxilan	75-1000	(+)
Perphenazin	Decentan	8-48	(+)
Thioridazin	Melleril	75-600	+
Thioxanthene			
Chlorprothixen	Truxal	100-400	+
Flupentixol	Fluanxol	3-20	+
Alte medicamente triciclice			
Clozapin	Leponex	100-600	++
Zotepin	Nipolept	200-450	+
Butyrophenone			
Benperidol	Glianimon	2-20	-
Bromperidol	Impromen	5-30	-
Haloperidol	Haldol	2-30	(+)
Melperon	Eunerpan	75-400	(+)
Diphenylbutylpiperidine			
Fluspirilen	Imap	Cu efect Depot	-
Pimozid	Orap	2-16	-
Benzamide			
Sulpirid	Dogmatil	150-800	(+)
Altele			
Risperidon	Risperdal	4-8	+

4.7.0.2. *Antidepresive*

Acţiune pe receptor: blocarea transportorilor de monoamină sau a MAO – creşterea neurotransmiterii prin monoamine, mai ales de noradrenalină şi serotonină

Acţiuni clinice: antidepresiv (perioadă de latenţă până la instalarea acţiunii: aproximativ 3 săptămâni).

Acţiuni secundare efecte anticolinergice ale antidepresivelor triciclice (uscăciunea gurii, tahicardie, constipaţie, retenţie urinară), eventual stări delirante (sindrom anticolinergic central – p. 230); antidepresivele triciclice aproape nu prezintă acţiuni antimuscarinice, inhibitorii selectivi de repreluare de serotonină, nu au deloc acţiuni antimuscarinice

Contraindicaţii: glaucom, retenţie urinară prin hiperplazie benignă de prostată

Intoxicaţii: vezi pag 230.

Nume generic	Preparat	Doza zilnică p.o.
Antidepresive triciclice		
Amitriptylin	Laroxyl, Saroten	30-300
(cu Chlrdiazepoxid)	Limbatril	25-150
(cu Perphenazin)	Longopax	30-150
Amitriptylinoxid	Equilibrin	90-300
Clomipramin	Anafranil	50-150
Desipramin	Pertofran	75-200
Dibenzepin	Noveril	120-720
Doxepin	Aponal	75-225
Imipramin	Tofranil	30-225
Trimipramin	Stangyl	75-225
Antidepresive tetraciclice		
Maprotilin	Ludiomil	75-150
Mianserin	Tolvin	30-120
Inhibitori selectivi de serotonină		
Fluoxetin	Fluctin	20-40
Fluvoxamin	Fevarin	100-300
Paroxetin	Seroxat	20-50
Agenţi monoaminooxidanţi		
Moclobemid	Aurorix	300
Trancylcypromin	Parnate	5-30
(cu Triflupromazin)	Jatrosom	10-30

4.7.0.3. *Litiu*

Efecte farmacologice:

- influenţarea metabolismului fosfoinozitolului de către ionii de Li^+, schimbaţi cu ioni Na^+ la nivelul membranei celulare
- relativ la acţiunea clinică – neclare

Acţiunea clinică: efect antimaniacal, profilactic în depresia endogenă

Dozaj:

- **iniţial**: 3x1/2 tabl. (1 tabl. Quilonum retard = 450mg)
- **nivel seric**: profilactic: 0,6-0,8 mmol/l; tratament acut: 1 mmol/l
- **controlul valorii serice**: 5-12 ore după ultima administrare (timp de înjumătăţire 20-22 ore)

Control: EKG (aplatizare undă T), parametri renale, funcţie tiroidiană

Interacţiuni: nivelul seric creşte în cazul dietei hiposodice sau al administrării de saluretice, antiinflamatoare nesteroidiene, inhibitori ACE şi inhibitori selectivi de recaptare de serotonină

Acţiuni secundare: oboseală, tremor fin, atonie musculară, tulburări gastrice, polidipsie, poliurie, creştere în greutate, edeme

Complicaţii: gușă eutiroidiană (la 10%)

Contraindicaţii: insuficienţă renală, insuficienţă cardiacă gravă, sarcină
Intoxicaţii: vezi pag 231

4.7.0.4. *Tranchilizante*

Acţiune pe receptor:

- **benzodiazepine**: stimulează acţiunea GABA pe receptorul $GABA_A$
- **meprobamat**: neclar
- **opipramol**: neclar
- **buspiron**: antagonist serotoninic – ($5\text{-}HT_{1A}$)

Acţiuni clinice: sedativă, relaxantă muscular, anxiolitică, anticonvulsivantă
Acţiuni secundare: tulburări de percepţie, de atenţie; încetinirea gândirii; ataxie, somnolenţă; la unele preparate se ştie că au un potenţial mare de dependenţă
Contraindicaţii: miastenia gravis, intoxicaţii cu alcool şi somnifere, dependenţă de medicamente
Intoxicaţii: vezi pag 231

Nume generic	Preparat	T1/2 (h)	Metaboliţi eficace (T1/2)	Doze zilnice p.o. (mg)
Benzodiazepine				
Alprazolam	Tafil	12-15	+	0,5-3
Bromazepam	Lexotanil	15-28	+	3-6
Brotizolam	Lendormin	4-8	+	0,25
Chlordiazepoxid	Librium, Multum	10-15	++ (50-90)	5-50
Clobazam	Frisium	18-42	++ (36-80)	20-30
Clonazepam	Rivotril	30-40	+	1,5-2
Clotiazepam	Trecalmo	5-15	-	5-15
Diazepam	Valium	20-40	++ (50-80)	2-30
Dikalium-Chlorazepat	Tranxilium	++(25-82)	10-30	-,5-2
Flunitrazepam	Rohypnol	10-20	+	15-30
Flurazepam	Dalmadorm, Staurodorm Neu	1-2	++ (50-100)	0,5-1,5
Lorazepam	Tavor	10-20	-	-,5-1
Lormetazepam	Noctamid, Ergocalm	10-14	(+)	5-30
Medazepam	Nobrium	2	++ (50-80)	7,5-15
Midazolam	Dormicum	1,5-2,5	(+)	5-10
Nitrazepam	Mogadan	18-30	+	10-60
Oxazepam	Adumbran, Praxiten	6-15	-	10-30
Prazepam	Demetrin	10-20	++ (50-90)	10-20
Temazepam	Planum, Remestan	5-13	(+)	10-20
Triazolam	Halcion	2-4	(+)	0,125-0,25
Alte tranchilizante:				
Buspiron	Bespar	2-3		15-30
Meprobamat	Miltaun	6-8		200-600
Opipramol	Indison	6-9		100-300

5. TABELE ŞI SCALE

(versiune medicală de Aurora Constantinescu)

5.1. Scale clinice de evaluare

5.1.0.1. *Scala MRC (Medical Research Council) (gradele de deficit motor)*

Utilizare: gradarea deficitului motor în leziunile de tip central şi periferic

Gradare:

0 – nici o contracţie
1 – execută o contracţie voluntară minimă
2 – mişcare activă posibilă sub anularea gravitaţiei
3 – mişcare activă posibilă contra gravitaţiei
4 – mişcare activă posibilă contra unei rezistenţe
5 – forţă normală

5.1.0.2. *Tinetti Balance Score [810]*

Utilizare: Gradarea echilibrului static

Gradaţii:

Test	0	1	2
Echilibrul şezând	cade pe spate sau alunecă în scaun	stabil, sigur	
Ortostaţiune	imposibil fără ajutor	posibil cu ajutorul m. superioare	posibil fără ajutorul m. superioare
Tentative de ortostaţiune	imposibil fără ajutor	posibil, dar cu ajutorul m. superioare	posibil fără ajutorul m. superioare
Echilibrul imediat după ortostaţiune (primele 5 secunde)	nesigur (se clatină, mişcă m. inf., înclinare pronunţată a trunchiului)	sigur, dar foloseşte sprijin la mers sau se sprijină de obiectele din jur	sigur, fără sprijin la mers sau nu se sprijină pe obiectele din jur
Echilibrul în ortostaţiune	nesigur	sigur, dar cu bază largă (călcâiele sunt depărtate unul de altul cu mai mult de 10 cm) sau foloseşte sprijin la mers	cu bază îngustă, fără ajutor
Test de împingere (pacientul stă cu m. inf. apropiate, examinatorul îl împinge de 3 ori uşor prin apăsare cu palma pe stern)	începe să cadă	se clatină, caută sprijin, dar se echilibrează singur	sigur
Echilibrul cu ochii închişi	nesigur	sigur	
Rotaţie la 360 grade	paşi neregulaţi; nesiguri	paşi regulaţi; siguri	
Aşezatul	nesigur (se înşală asupra distanţei, se lasă să cadă în scaun)	foloseşte m. superioare ca ajutor; nu utilizează o succesiune normală a mişcărilor	sigur; succesiune normală a mişcărilor

Evaluare: indicarea punctajului total (maximum 16)

5.1.0.3. Tinetti Gait Score *[810]*

Utilizare: gradarea funcţiei de mers

Introducere: examinatorul stă lângă pacient; mers prin încăpere sau de-a lungul culoarului, mai întâi cu viteză normală, apoi într-un tempo rapid, dar sigur – cu utilizarea obiectelor uzuale de sprijin.
Gradare:

Test	0	1	2
Inițierea, demarajul mersului	tentative sau mai multe încercări de a porni	direct, fără ezitări	
Pornirea cu dreptul – lungimea pasului – înălțimea ridicării piciorului	– nu este pus (până) înaintea stângului – nu este ridicat complet	– este pus înaintea stângului – este ridicat complet	
Pornirea cu stângul – lungimea pasului – înălțimea ridicării piciorului	- nu este pus (până) înaintea stângului - nu este ridicat complet	– este pus înaintea stângului – este ridicat complet	
Simetria succesiunii pașilor	lungimea pașilor stânga și dreapta inegală (evaluare aproximativă)	lungimea pașilor – atât stânga cât, și dreapta – apare egală	
Continuitatea succesiunii pașilor	oprire sau succesiune discontinuă a pașilor	succesiunea pașilor pare continuă	
Păstrarea direcției de mers (evaluare după o observare a m. inferioare pe o distanță de aprox. 3 m)	deviere considerabilă	deviere medie sau ușoară sau cu sprijin printr-un ajutor	mers drept fără sprijin
Trunchiul	oscilație considerabilă sau utilizarea sprijinului	fără oscilație, dar cu flexia genunchiului și coapselor, depărtarea m. sup. în timpul mersului	fără oscilație, fără utilizarea m. superioare, nu necesită ajutor
Baza în mers	călcâiele sunt depărtate unul de altul	călcâiele aproape că se ating în timpul mersului	

Evaluare: indicarea punctajului total (maximum 12 puncte)

5.1.0.4. Glasgow Coma Scale *[800]*

Utilizare: gradarea profunzimii comei
Gradarea:

Deschiderea ochilor	**Răspuns motor foarte bun**	**Răspuns verbal**
1. nu	1. fără	1. fără
2. la stimuli dureroși	2. sinergisme de extensie	2. neinteligibil
3. la comandă	3. sinergisme de flexie	3. neadecvat
4. spontan	4. fără țintă, la stimuli dureroși	4. confuz
	5. cu un anume scop, la stimuli dureroși	5. prompt, orientat
	6. cu un scop, la comandă	

Evaluare: suma > 7 = ușoară, 7-6 = medie, < 6 = comă profundă; este necesară evaluarea tuturor celor trei parametri

5.1.0.5. Glasgow Outcome Scale *[358]*

Utilizare: gradarea consecinţelor unor leziuni cerebrale severe

Gradare:

1. deces, fără revenirea conştienţei în urma leziunii cerebrale severe
2. sindrom apalic
3. handicap sever: pacientul depinde de ajutorul unei alte persoane din cauza handicapului fizic şi /sau mental
4. handicap mediu: pacientul este zilnic dependent de ajutor, poate folosi mijloacele de transport în comun, poate lucra într-un atelier protejat – este totuşi în mod evident handicapat
5. handicap minor; revenire la viaţa normală cu uşoare căderi neurologice

5.1.0.6. *Scala Karnofsky* (Karnofsky Performance Scale, KPS) *[374]*

Utilizare: gradarea handicapului, iniţial definită pentru pacienţii cu tumori, dar utilizabilă şi pentru handicapuri cauzate de alte boli

Gradare:

- 100% – normal, fără infirmităţi sau semne de boală
- 90% – simptome foarte uşoare, este posibilă o viaţă normală
- 80% – simptome care permit o viaţă normală doar cu eforturi
- 70% – încă se poate îngriji singur
- 60% – se poate încă îngriji singur, dar cu ajutor ocazional
- 50% – se bazează pe ajutor frecvent
- 40% – handicapat şi necesită îngrijire, nu este încă spitalizat
- 30% – handicapat grav, spitalizat
- 20% – foarte bolnav, spitalizat
- 10% – muribund

5.1.0.7. *National Institute of Health (NIH)*: Scala Stroke *[90]*

Utilizare: Gradarea deficitelor după AVC

Test	0	1	2	3
Vigilenţa (0-3)	treaz	somnolent	soporos	comatos
Orientarea (0-2)	îşi cunoaşte vârsta şi luna	doar una din două	nici una	
Cooperarea (0-2)	deschide, închide ochii, pumnul la comandă	doar una din ele	nici una	
Mişcările oculare (0-2)	normală	pareză parţială	pareză completă	
Câmpul vizual (0-3)	obişnuit	hemianopsie parţială	hemianopsie completă	orb
Pareză facială (0-3)	fără	discretă	parţială	completă
Motricitatea - m. sup. stâng (0-4)	fără deficit	cu deficit	fără influenţa gravitaţiei	fără mişcări antigravitaţionale
- m. sup. drept (0-4)				
- m. inf. stâng (0-4)				
- m. inf. drept (0-4)				
Ataxia extremităţilor	nici una	în m. superior sau inferior		
Gradul de dificultate pe extremitate (0-2, maximum 8)	nici una	uşoară	importantă	
Sensibilitatea (0-2)	normală	parţială, subiectivă, cu diferenţe dreapta – stânga	completă, fără sesizarea stimulării tactile	

Test	0	1	2	3
Afazia (0-3)	fără	ușoară	gravă	completă
Disartria (0-2)	fără	ușor până la mediu	neinteligibil sau mai rău	
Neglijare (0-2)	fără	parțial	complet	

5.1.0.8. *Indicele Barthel [493]*

Utilizare: gradarea independenței pacientului după AVC

Gradare:

Realizarea	**Fără ajutor**	**Cu ajutor**
Mâncarea (trebuie să fie tăiată = ajutor)	10	5
Baia	5	0
Îngrijirea corpului (spălarea feței, pieptănatul părului, spălatul dinților)	5	0
Îmbrăcatul	10	5
Controlul intestinelor (uneori incontinență sau necesitatea clismelor sau supozitoarelor = ajutor)	10	5
Controlul vezicii (ocazional incontinență sau ajutor cu cateter/urotip = ajutor)	10	5
A ajunge la toaletă (WC)	10	5
A ajunge pe scaun/în pat (ajutor minimal =10; poate să șadă, dar are nevoie de ajutor maxim la mutat =5)	15	5-10
Deplasarea (dacă nu este capabil să meargă, atunci este în stare să miște singur scaunul cu rotile)	15	10
Urcatul scărilor (independent cu obiecte de ajutor = 10)	10	5

Evaluare: Suma = 100: independent
Suma = 60-95: independent cu ajutor minim
Suma < 60: dependent

5.1.0.9. *Scala Rankin [658, 826]*

Utilizare: gradarea sechelelor după AVC

Gradare:

0 – nici un simptom

1 – simptome, dar nici un handicap semnificativ; poate să-și desfășoare toate activitățile și sarcinile

2 – ușor handicap; nu mai poate desfășura toate activitățile, dar este în stare să trăiască independent

3 – handicap mediu; are nevoie de ceva ajutor, dar poate merge fără ajutor

4 – handicap mediu până la sever; nu poate merge fără ajutor, are nevoie de ajutor pentru nevoile curente

5 – handicap sever; imobilizat la pat, incontinent, are nevoie permanentă de ajutor și supraveghere

5.1.0.10. *Scala Kurtzke* - Expanded Distability Status Scale *(EDSS) [422]*

Utilizare:

- gradarea deficitului la SM; cea mai răspândită scală pentru studii terapeutice și observații ale evoluției clinice
- la două controale sunt permise devieri de până la 1 punct; de la un scor > 5 o relativă imprecizie a scalei în special pentru modificările capacității de funcționare a extremităților superioare

Parametrii funcționali (PF)

1. **funcția piramidală** (gradul deficitului motor după scala MRC, p. 427)

- 0 – normală
- 1 – stări patologice fără handicap
- 2 – handicap minor
- 3 – paraparezã ușoară sau medie sau hemipareză (5 până la 3); monopareză gravă (3 până la 1)

- 4 – paraparezã sau hemiparezã (3 până la 1); tetrapareză medie (4 până la 2); monoplegie (0)
- 5 – paraplegie, hemiplegie, tetrapareză severă (2 până la 1)
- 6 – tetraplegie
- v – necunoscută

2. **funcţia cerebeloasă**
   - 0 – normală
   - 1 – perturbată fără handicap
   - 2 – ataxie minoră
   - 3 – ataxie moderată a trunchiului sau a unui membru
   - 4 – ataxie severă, care interesează toate membrele
   - 5 – ataxie severă care nu permite realizarea nici unei mişcări coordonate
   - v – necunoscută

2.a. cerebelul – constatări suplimentare (în ceea ce priveşte puterea/capacităţile)
   - 0 – deficitul nu influenţează rezultatele consultului
   - 1 – deficitul (gradul 3 sau mai slab la funcţia căii piramidale) influenţează consultul
   - v – necunoscut

3. **funcţia trunchiului cerebral**
   - 0 – normală
   - 1 – prezenţa anumitor semne fără tulburări funcţionale
   - 2 – nistagmus moderat sau un oarecare handicap uşor
   - 3 – nistagmus evident, paralizii oculomotorii, disfuncţii medii ale altor nervi cranieni
   - 4 – disartrie severă sau alte disfuncţii evidente
   - 5 – deglutiţie sau vorbire imposibilă
   - v – necunoscută

4. **funcţia senzitivă**
   - 0 – normală
   - 1 – diminuarea sensibilităţii vibratorii sau a discriminării tactile
   - 2 – uşoară scădere a sensibilităţii tactile, dureroase, mioartrochinetică; şi/sau diminuare medie a simţului vibrator la unul sau două membre; sau diminuarea simţului vibrator ori doar a discriminării tactile la trei sau patru membre
   - 3 – diminuare medie a sensibilităţii tactile, dureroase sau mioartrochinetice ca şi/sau vibratorii la una sau două membre; sau uşoară diminuare a sensibilităţii tactile ori la durere ca şi/sau diminuare medie la toate testele proprioceptive în trei sau patru membre
   - 4 – diminuarea marcată a sensibilităţii tactile, dureroase, proprioceptive la un membru sau mai multe membre; sau diminuarea medie a sensibilităţii tactile ori dureroase ca şi/sau limitare severă a propriocepţiei la mai multe membre
   - 5 – pierdere avansată a sensibilităţii într-unul sau două membre; sau diminuarea medie a sensibilităţii tactile ori durere şi/sau pierderea propriocepţiei la cea mai mare parte a corpului
   - 6 – pierdere continuă a sensibilităţii mai jos de cap
   - v – necunoscută

5. **funcţiile vezicii şi ale rectului** (aprecierea funcţiilor proaste)
   - 0 – normal
   - 1 – minimă retenţie urinară sau rare micţiuni imperioase
   - 2 – retenţie urinară şi/sau de scaun mediu manifestă. Necesitate de a urina, respectiv de a defeca mediu-manifestă. Rare incontinenţe urinare. Utilizarea ocazională a laxativelor, intermitent cu cateterizare proprie, golirea manuală a vezicii, respectiv a intestinului
   - 3 – incontinenţă urinară frecventă
   - 4 – folosirea aproape constantă a cateterizării şi a mijloacelor de evacuare a intestinului (laxative)
   - 5 – incontinenţă urinară permanentă
   - 6 – pierderea funcţiilor vezicii şi intestinului
   - v – necunoscut

6. **funcţia vizuală**
0 – acuitate vizuală (AV) normală
1 – scotom, AV mai mare de 1,2
2 – deficit ocular cu scotom şi AV 1,2 până la 0,6
3 – deficit ocular cu scotom extins sau îngustarea câmpului vizual, dar cu AV maxim 0,6 până la 0,4
4- deficit ocular cu vizibilă îngustare a câmpului vizual şi AV de maxim 0,4 până la 0,2. Gradul 3 plus AV maximă a ochiului mai mare de 0,6 sau mai mic
5 – deficit ocular cu AV maximă sub 0,2. Gradul 4 plus visus maximal al ochiului mai mare de 0,6 sau mai mic
6 – gradul 5 plus AV maximă a ochiului mai mare de 0,2 sau mai mic
v – necunoscut

7. **funcţii cerebrale:**
- 0 – normal
- 1 – alterarea dispoziţiei emoţionale (nu afectează scorul DSS)
- 2 – diminuarea uşoară a ideaţiei
- 3 – diminuare moderată a ideaţiei
- 4 – diminuarea severă a ideaţiei
- 5 – demenţă sau sindrom cerebral cronic sever
- v – necunoscut

Evaluare:
0: examen neurologic normal (scor 0 la toţi parametrii fizici (PF); funcţia cerebrală 1 acceptabil
1.0: fără handicap, semne minime (scor 1 la un PF excluzând funcţia cerebrală 1)
1.5: fără handicap, semne minime la mai mult de un PF (scor 1 la mai mulţi PF), funcţie cerebrală 1
2.0: handicap minim la un PF (scor 2 la un PF, scor 0 sau 1 la ceilalţi PF)
2.5: handicap minim la doi PF (scor 2 la 2 PF, scor 0 sau 1 la ceilalţi PF)
3.0: handicap moderat la un PF (scor 3 la un PF, scor 0 sau 1 la ceilalţi PF) sau handicap uşor la trei sau patru PF (scor 2 la 3 sau 4 PF, scor 0 sau 1 la ceilalţi PF fără tulburări de mers
3.5: fără tulburări de mers, dar cu handicap moderat la un PF (scor 3 la un PF) şi scor 2 la unul sau doi PF; scor 3 la 2 PF; sau scor 2 la cinci PF (cu 0 sau 1 la ceilalţi PF)
4.0: fără tulburări de mers, pacient autonom, activ 12 ore pe zi, în ciuda unui handicap relativ sever, care constă în: scor 4 la un PF (scor 0 sau 1 la ceilalţi PF) sau asociere de scoruri mai mici de 4, dar superioare scorurilor anterioare. Pacient apt să se deplaseze 500 m fără ajutor şi fără repaus.
4.5: mers posibil fără sprijin, pacientul activ cea mai mare parte a zilei, capabil de muncă o zi întreagă sau a cărui activitate complexă necesită un minim ajutor, cu handicap relativ sever, scor 4 la un PF (scor 0 sau 1 la ceilalţi PF) sau asocierea de PF cu scoruri mai mici care depăşesc scorurile anterioare. Pacient capabil să se deplaseze 300 m fără repaus sau sprijin
5.0: pacient capabil să se deplasese pe o distanţă de 200 m fără ajutor sau repaus: handicap suficient de sever pentru incomodarea activităţilor complete zilnice; scor 5 la un F (scor 0 sau 1 la ceilalţi PF sau asocierea de PF cu scoruri care depăşesc limitele etapei 4.0.
5.5: pacient care poste merge pe o distanţă de 100 m fără ajutor sau repaus. Handicap suficient de sever pentru excluderea oricărei activităţi complete în timpul zilei; scor 5 la un PF (scor 0 sau 1 la ceilalţi PF) sau asocierea de PF cu scoruri care depăşesc limitele etapei 4.0
6.0: pacient care pentru a merge 100 m cu sau fără repaus are nevoie de un ajutor intermitent sau constant dar unilateral (baston, cârjă, aparat ortopedic). Scor minimum 3 la mai mult de doi PF.
6.5: pacient care pentru a merge 20 m are nevoie de un ajutor permanent şi bilateral (cârje, bastoane, aparate ortopedice); scor minim 3 la mai mult de doi PF.
7.0: pacient care poate merge maxim 5 m cu ajutor; practic este dependent de scaunul cu rotile, unde rămâne 12 ore pe zi. Îşi poate dirija singur scaunul standard cu rotile şi se poate ridica singur; scor 4 la mai mult de un PF; foarte rar scor 5 pentru funcţia piramidală
7.5: pacientul poate parcurge doar câţiva paşi. Este aproape imobilizat în scaunul cu rotile şi poate avea nevoie de ajutor pentru a se aşeza. Îşi poate dirija singur scaunul cu rotile, dar nu poate petrece o zi întreagă în acesta; poate avea nevoie de un scaun automat. Scor minim 4 la mai mult de un PF.

8. **alte funcţii**
- 0 – fără
- 1 – alte stări neurologice, care explică SM
- v – necunoscut

Stări suplimentare de spasticitate:
- 0 – nu există
- 1 – există
- v – necunoscut

8.0: pacientul este imobilizat la pat sau în scaunul cu rotile; poate rămâne în scaun o mare parte din zi; se poate deservi singur sau cu ajutor minim, în general îşi poate utiliza braţele: scor minim 4 la mai mulţi PF
8.5: pacientul este imobilizat la pat, cea mai mare parte a zilei; îşi poate utiliza parţial braţele; pentru deservire are nevoie temporară de ajutor: scor minim la 4 sau mai mulţi PF
9.0: pacientul este imobilizat la pat, este dependent, dar poate mânca şi comunica; scor minim 4 la mai mulţi PF.
9.5: pacientul este imobilizat la pat, dependent total de anturaj; nu poate comunica în mod corect; alimentaţia-deglutiţia nu sunt corespunzătoare; scor minim 4 la aproape toţi PF
10: deces secundar complicaţiilor SM

5.1.0.11. Mini-Mental State *[202]*

Utilizare: scurt test neuropsihologic, adecvat pentru observarea evoluţiei

Test

1. orientare (max.10 puncte)		anotimp ☐ ziua din săptămână ☐ data: ziua ☐ luna ☐ anul ☐ judeţul ☐ oraşul ☐ strada sau cartierul ☐ locuinţa ☐ etaj sau tronson ☐
2. limbaj/ denumire (max. 2 puncte)	să arate şi să numească două obiecte	de ex. creion ☐ ceas ☐
3. limbaj/ repetare (max. 1 punct)	se pronunţă doar o dată rar şi clar:"Acum eu voi spune ceva şi aş dori să repetaţi după mine."	de ex. "Pisica stă pe acoperiş." ☐
4. memoria de scurtă durată (max. 3 puncte)	" Acum vă numesc trei obiecte. După ce le-am numit, aş dori să le repetaţi. Încercaţi să reţineţi cele trei obiecte pentru că peste câteva minute vă voi întreba din nou despre ele." Să numească trei obiecte într-un interval de câteva secunde. Se evaluează prima încercare. Dacă greşeşte sau face omisiuni se poate repeta de cel mult cinci ori. Să se noteze de câte ori i s-au repetat cuvintele.	de ex. ceas ☐ bănuţ ☐ barcă ☐
5. atenţia/ puterea de concentrare (max. 5 puncte)	scădere în serie 100 – 7 ...	93 ☐ 86 ☐ 79 ☐ 72 ☐ 65 ☐
6. memoria / amintirea (max. 3 puncte)	este pus să repete cuvintele de la punctul 4	ceas ☐ bănuţ ☐ barcă ☐
7. cititul (max. 1 punct)	"Citiţi această pagină şi faceţi ce este scris acolo." I se comandă să citească: ("Închideţi ochii")	☐
8. praxia spaţială constructivă (max. 1 punct)	să deseneze o figură după model	☐
9. scrierea (max. 1 punct)	"Scrieţi o propoziţie coerentă pe o foaie de hârtie." Propoziţia trebuie să aibă un subiect şi un predicat.	☐
10. comenzi cu mai multe trepte (max. 3 puncte)	"Vă dau acum o foaie de hârtie. Vă rog să o luaţi în mâna dreaptă. Îndoiţi foaia la mijloc şi puneţi-o apoi pe podea." Foaia i se dă pacientului îndoită la mijloc. Foaia folosită se poate apoi refolosi.	mâna dreaptă ☐ îndoit ☐ podea ☐

Evaluare: 25-30 puncte: nu se manifestă demenţă; 22-24 puncte: demenţă medie; < 16 puncte: demenţă gravă

5.1.0.12. *Scala de evaluare a sclerozei laterale amiotrofice* - Amyotrophic Lateral Sclerosis Severity Scale *(ALSSS) [315]*

Utilizare: Gradarea severității bolii și aprecierea evoluției

1. **Vorbirea:**

10 – vorbire normală: pacientul nu are dificultăți de vorbire; fără manifestări clinice în acest domeniu
9 – disfuncție subiectivă: pacientul și anturajul observă schimbarea; fluența verbală și volumul normale
8 – disfuncție sesizabilă: anturajul sesizează modificarea , mai ales la oboseală și stres. Ritm verbal nealterat
7 – disfuncție manifestă: vorbire modificată ca ritm, articulare, modulare; poate fi înțeles bine
6 – ocazional repetă diverse conținuturi: fluxul sensibil redus; unele cuvinte sunt ocazional repetate; pacientul nu-și limitează conținutul discursului sau complexitatea
5 – este necesară repetarea de mai multe ori: vorbirea este rară și cu efort; este necesară repetarea de mai multe ori sau prezența unui "traducător"; complexitatea și lungimea discursului sunt reduse
4 – vorbire plus comunicare nonverbală: la întrebări se răspunde verbal; problemele de înțelegere trebuie clarificate în scris sau cu ajutorul unui purtător de cuvânt
3 – vorbire limitată prin răspuns cu un singur cuvânt: emite un cuvânt, precum "Da." sau "Nu."; folosește în rest scrisul sau un purtător de cuvânt; luarea de contact este inițial nonverbală
2 – emiterea de sunete utilizată pentru a exprima emoții, acordul sau refuzul
1 – emite sunete slabe, obositoare, de scurtă durată și foarte rar din proprie inițiativă, la plâns sau durere

2. **Înghițitul**

10 – înghițit normal: pacientul neagă existența dificultăților de înghițire; nu apar semnale la control
9 – disfuncții discrete: doar pacientul observă neînghițirea completă (doar ocazional)
8 – ușoară disfagie: tulburări de deglutiție; compoziția alimentației este normală; înghițire pe fragmente
7 – mușcături mici, mese prelungi: mesele durează în mod evident mai mult, mărimea înghițiturilor redusă, este necesar mai mult lichid pentru a înghiți
6 – hrană moale: alimentele moi sunt preferate, este necesară pregătirea unor feluri speciale
5 – hrană lichidă: este ingurgitată suficientă hrană, se limitează la lichide, introducerea de suficiente lichide este problematică; alimentarea pune probleme de rezistență din partea pacientului
4 – completarea alimentației prin sondă: cantitatea de alimente introdusă pe cale orală este insuficientă; pacientul are nevoie sau folosește sondă pentru completare; per total mai mult de 50% hrănire orală
3 – alimentare pe sondă și în completare hrană pe cale orală: principalele calorii și cantitatea de lichide prin sondă stomacală; mai puțin de 50% hrană pe cale orală
2 – secreția este controlată prin aspirare / medicație : nu poate primi nimic pe cale orală fără pericol de aspirare; secrețiile sunt controlate prin aspirare sau cu ajutorul medicației; înghițire reflexă
1 – pericol de aspirare prin secrеții: secrețiile nu pot fi controlate neinvaziv; înghite rar

3. **Extremitatea inferioară (mersul)**

10 – nimic neobișnuit: pacientul nu acuză slăbiciune sau oboseală accentuată; stare obișnuită
9 – oboseala se accentuează: pacientul observă slăbiciune sau oboseală prematură la efort
8 – dificultăți pe teren care nu este plan: dificultăți și oboseală la parcurgerea unor distanțe mai lungi, la urcatul treptelor sau pe teren care nu este plan (chiar pe covoare groase)
7 – tulburări de mers obiective: se sprijină când urcă trepte; folosește eventual ajutor la mers
6 – merge cu ajutor: are nevoie sau folosește ajutor în permanență: baston, cadru de mers sau sprijin printr-o altă persoană; în afara casei folosește scaun cu rotile
5 – merge cu ajutor și sprijin: nu încearcă să meargă singur; distanța accesibilă: sub 25 m; evită treptele
4 – poate să-și poarte propriul corp: reușește să facă câțiva pași, cu ajutor pentru a se muta dintr-un loc în altul
3 – are voință să miște piciorul: nu mai poate face pași, dar pentru mutat poate ajuta cu anumite mișcări; mișcă picioarele pentru a se așeza în pat
2 – mișcări minime: posibile la un membru inferior sau bilateral; nu se mai poate mișca singur în pat
1 – tetraplegie: hipotonie; nu se poate înregistra nici o mișcare proprie

4. **extremitatea superioară (brațele și îngrijirea corpului)**

10 – nimic deosebit: pacientul nu acuză slăbiciune sau oboseală accentuată; stare obișnuită
9 – oboseala se accentuează: pacientul observă slăbiciune sau oboseală prematură la efort; nu mai poate lucra la fel de mult ca mai înainte; la consult nu se observă atrofii
8 – îmbrăcatul și propria îngrijire se fac mai încet

7 – propria îngrijire se face cu efort: are nevoie de timp mai mult pentru îngrijirea corporală
6 – cu greu independent: reuşeşte singur să se îmbrace şi să se îngrijească; necesită ajutor pentru activităţile de finețe (bărbieritul, încheierea nasturilor, legatul cravatei), face pauze dese, evită unele activităţi
5 – parţial independent: are nevoie permanentă de ajutor pentru pieptănat, bărbierit, machiat
4 – pacientul este ajutat de personalul de îngrijire la îmbrăcat şi la îngrijirea corporală; pacientul face aproape totul cu ajutor
3 – pacientul ajută personalul de îngrijire: personalul de îngrijire îl dirijează pe pacient; pacientul ajută; pacientul nu are iniţiativă proprie la îngrijitul corporal
2 – mişcări minime: mişcări minime cu unul sau ambele braţe; nu-şi poate poziţiona singur mâinile
1 – tetraplegie: hipotonie: nu se poate percepe nici o mişcare proprie

5.1.0.13. *Boala Parkinson: stadiile după Hoehn şi Yahr [321]*

I – simptomatologie unilaterală (pe o singură parte), cu sau cu foarte mici prejudicii
II – simptomatologie pe ambele părţi, fără instabilitate
III – handicap foarte mic până la mediu cu uşoară instabilitate; capacitatea de muncă încă parţial existentă (în funcţie de profesie)
IV – întregul aspect cu handicap puternic, pacientul poate încă să meargă şi să stea în picioare fără ajutor
V – pacientul este legat de scaunul cu rotile sau de pat şi dependent de ajutorul unui terţ

5.1.0.14. *Scala Webster Rating [855]*

Utilizare: evaluarea evoluţiei bolii Parkinson; fără diferenţieri de lateralitate

1.Bradichinezia mâinilor:
0 – nici un prejudiciu
1 – o netă încetinire a mişcărilor de supinaţie şi pronaţie, încep dificultăţi la lucrul cu unelte, la încheiatul nasturilor, la mâncat şi la scris
2 – încetinire medie graduală a mişcărilor de supinaţie şi pronaţie uni- sau bilateral, prejudiciere medie graduală a motricităţii fine; ritmul de scriere este încetinit, micrografie
3 – încetinire gravă a mişcărilor de supinaţie şi pronaţie, incapacitate de a se încheia la nasturi, de a mânca şi de a scrie, dificultăţi majore la folosirea obiectelor

2.Rigiditatea:
0 – inexistent
1 – rigiditate netă în musculatura cefei şi a umerilor şi în musculatura braţelor şi a picioarelor uni- sau bilateral, cu sau fără fenomenul de "roată dinţată"
2 – rigiditate medie graduală în musculatura cefii şi a umerilor şi în musculatura braţelor şi a picioarelor uni- sau bilateral, cu clar fenomen de "roată dinţată"
3 – rigiditate gravă în muşchii cefei şi ai umerilor şi în muşchii braţelor şi picioarelor uni- sau bilateral, cu prezenţă accentuată a fenomenului de "roată dinţată"

3.Atitudinea
0 – poziţie normală, capul anteflectat cu mai puţin de 10 cm
1 – uşoară înclinare a trunchiului, capul anteflectat cu până la 10 cm
2 – înclinare vizibilă a trunchiului, capul este anteflectat cu până la 15 cm; un braţ sau ambele flectate
3 – accentuată înclinare a trunchiului, capul înclinat în faţă cu mai mult de 15 cm; un braţ sau ambele flectate, mâinile deasupra şoldurilor, degetele flectate din articulaţiile proximale; falangele finale întinse (mână talamică); flectare a genunchilor în fază incipientă sau avansată

4.Balansul membrelor superioare
0 – ambele braţe oscilează bine
1 – un braţ sau ambele oscilează mai puţin
2 – un braţ nu mai oscilează
3 – ambele braţe nu oscilează

5. Mersul:
0 – mers bun cu paşi de 50 până la 100 cm, întoarcere (rotire) fără efort, fără paşi intermediari
1 – mersul se încetineşte, paşii se scurtează la 30-50 cm, rotirea se încetineşte cu 1-2 paşi intermediari
2 – trage picioarele, paşii scurtaţi la 15-30 cm, atingerea călcâielor, rotire cu mai mult de 2-3 paşi intermediari
3 – mers târât, cu paşi sub 15 cm, demaraj dificil, blocaje, zvâcniri, rotire cu mai mult de 3 paşi intermediari

6.Tremor:
0 – fără tremurături

1 – tremurături intermitente activate de factori psihici, cu amplitudini sub 2,5 cm la un braţ sau la ambele braţe/picioare, la cap sau la faţă
2 – tremor constant al extremităţilor amplitudinea variază sub 10 cm, atenuare temporară datorată unor inervări arbitrare
3 –tremor constant al extremităţilor, nu poate fi stăpânit, amplitudini de peste 10 cm

7. Facies
0 – normal, mimică vie, fără rigidităţi
1 – imobilitate vizibilă, gura rămâne închisă; semne iniţiale de frică sau depresie
2 – imobilitate medie; emoţiile sunt vizibile abia la un prag ridicat; buzele stau un timp deschise; semne medii de teamă şi depresie; este prezentă salivaţia
3 – faţa arată ca o mască, gura deschisă; eventual salivaţie abundentă

8.Seboreea
0 – fără
1 – uşoară strălucire a pielii feţei şi pielii capului
2 – piele vizibil grasă cu formare de exfolieri (mătreaţă)
3 – seboree puternică cu secreţii abundente pe pielea feţei şi a capului

9.Vorbirea
0 – clară, sonoră, cu rezonanţă
1 – debut de disfonie cu reducerea modulaţiilor şi rezonanţei, volumul vocii este bun, putând fi înţeles cu uşurinţă
2 – disfonie evidentă, voce monotonă, vorbire ezitantă şi bâlbâită (logoclonie), greu de înţeles
3 – vorbire disfonică, şoptită, parţial stinsă şi neinteligibilă

10.Independenţa
0 – nici o deteriorare a acesteia
1 – independenţă practic intactă, dar într-o o !recare măsură cu dificultăţi la îmbrăcare
2 – posibilităţile de mişcare cotidiană substanţial reduse, cu necesitatea unui ajutor la aşezarea şi răsucirea în pat; are nevoie de foarte mult timp pentru îngrijirea corporală, îmbrăcat, mâncare
3 – categoric dependent de ajutor la îmbrăcat, igienă corporală, alimentaţie etc.

5.1.0.15. *Scala de evaluare a miasteniei gravis* - Myasthenic Score *[58]*
Utilizare: controlul evoluţiei şi al terapiei în miastenie

Precizarea leziunilor	**fără simptome**	**reduse**	**medii**	**puternice**
Scala valorică	0	1	2	3
Musculatura extremităţilor şi a trunchiului				
Ţinerea ridicată a braţului (s) (90^0, stând)	>240	90-240	10-90	<10
Ţinerea ridicată a piciorului (45^0, în poziţie culcată)	>100	30-100	0-30	0
Ridicarea capului (s) (45^0, în poziţie culcată)	> 120	30-120	0-30	0
Testul "vigorimetru"(% decrement după 10 închideri complete ale pumnului)	<15	15-30	30-75	>75
Capacitatea vitală (l) (expiraţie maximă după inspiraţie maximă)	☺ > 3,5 😐 > 2,5	2,5 - 3,5 1,8 - 2,5	1,5 –2,5 1,2 – 1,8	< 1,5 < 1,2
Musculatura facio-faringeală				
Musculatura feţei	normală	deficit minim	ocluzie palpebrală parţială	amimie
Mestecatul	normal	slăbiciune la mestecat (oboseală în timpul mâncatului)	mestecă alimente tăiate mărunt	sondă gastrică
Înghiţitul	normal		ocluzie bucală incompletă (înghite des, rinolalie)	sondă gastrică
Musculatura oculară				

Vedere binoculară (s)	>60	10-60	0-10	spontan
Ptosis	>60	10/60	0/10	spontan

Evaluare: numărul total de puncte împărţit la numărul testelor aplicate; 0 = nu există simptome miastenice, 3 = simptome foarte grave miastenice.

5.1.0.16. *Chestionarul Korff [840]*

Utilizare: Sesizarea intensităţii şi a dimensiunii handicapurilor cotidiene la dureri cronice

Chestionar

Nr.	Întrebare	Răspuns
În întrebările 1-3 este vorba despre intensitatea durerilor dumneavoastră. Puteţi să le exprimaţi pe o scală de la 0 la 10. Valoarea 0 înseamnă că nu aveţi sau nu aţi avut dureri, valoarea 10 înseamnă că nu pot exista dureri mai mari decât durerile dumneavoastră. Prin valorile intermediare puteţi să definiţi durerile pe care le aveţi.		
1.	Cum aţi clasa durerile pe care le aveţi în acest moment?	..... (1-10)
2.	Cât de intense au fost cele mai mari dureri, pe care le-aţi avut în ultimile şase luni?	..... (1-10)
3.	Care a fost valoarea medie a durerilor dumneavoastră în ultimile şase luni?	..... (1-10)
În următoarele întrebări (4-7) este vorba despre afectarea activităţilor din cauza durerilor pe care le aveţi. Puteţi să le exprimaţi folosind o scală de la 1 la 10. Valoarea 0 înseamnă că nu sunteţi în nici un fel afectaţi, valoarea 10 arată că nu sunteţi sau nu aţi fost în stare să vă desfăşuraţi activităţile. Valorile intermediare pot defini gradul în care sunteţi afectat.		
4.	Cam în câte zile din ultimile şase luni nu aţi putut să vă desfăşuraţi activităţile obişnuite (profesie, şcoală, activităţi casnice)	..... zile
5.	În ce măsură în ultimile şase luni durerile au afectat durerea activităţile dumneavoastră zilnice?	..... (1-10)
6.	În ce măsură – în ultimile şase luni – durerile v-au împiedicat să luaţi parte la activităţile familiei în timpul liber?	..... (1-10)
7.	În ce măsură – în ultimile şase luni – durerile v-au împiedicat să vă rezolvaţi treburile de serviciu sau pe cele casnice?	..... (1-10)

Evaluare: **gradul de intensitate (0-100)** = valoarea medie din 1-3x 100
gradul de handicap (0-100) = valoarea medie din 5-7x100
punctaj de handicap (0-6): suma rezultatelor de la nr. 4 (zile de boală) şi gradul de handicap

Zile de boală	gradul de handicap		
0-6 zile	0 puncte	0-29	0 puncte
7-14 zile	1 punct	30-49	1 punct
15-30 zile	2 puncte	50-69	2 puncte
> 30 zile	3 puncte	> 69	3 puncte

Concluzii

Gradul	Scor	Evaluare
0	-	fără dureri
I	intensitatea <50, punctaj de handicap <3	handicap minor – intensitate redusă
II	intensitatea 50, punctaj de handicap 3	handicap minor – intensitate mare
III	punctaj de handicap 3-4, independent de intensitate	handicap puternic, reducere medie
IV	punctaj de handicap 5-6 , independent de intensitate	handicap sever – reducere severă

5.1.0.17. *Lista Hamburg de definire a durerii cu ajutorul adjectivelor (HSAL) [863]*

Utilizare: scala pentru aprecieri asupra propriei persoane în scopul stabilirii a două categorii afective (suferinţe cauzate de durere şi frica de durere) şi a două categorii senzoriale (intensitatea durerii şi ritmicitatea durerii)

Chestionar:

Instrucţiuni: adjectivele se referă la dureri în general; pentru fiecare adjectiv se acordă fără a sta pe gânduri o cifră (0 = nu corespunde, până la 6 = corespunde întru totul)

Lista adjectivelor:

Adjectiv	(0-6)	Adjectiv	(0-6)	Adjectiv	(0-6)
1. puternic		14. chinuitor		27. arzător	
2. amenințător		15. iradiant		28. copleşitor	
3. tăios		16. neliniştitor		29. istovitor	
4. sfredelitor		17. face să tresară		30. paralizant	
5. insuportabil		18. zvâcnind		31. incurabil	
6. înfricoşător		19. istovitor		32. ascuţit	
7. nevralgic		20. grav		33. îngrozitor	
8. ca nişte bătăi		21. neliniştitor		34. a brăzda	
9. neplăcut		22. fierbinte		35. necruţător, crud	
10. crampe		23. pulsatoriu		36. înţepător	
11. periculos		24. ucigător		37. groaznic	
12. sfâşietor		25. pătrunzător			
13. pulsând		26. apăsător			

Evaluare:

Suferinţe cauzate de durere: scorurile 1, 5, 9, 14, 19, 20, 24, 25, 29, 33, 35, 37 (maximum 72 puncte)
Frica de durere: 2, 6, 11, 16, 21, 26, 28, 30, 31 (maximum 54 puncte)
Intensitatea durerii: 3, 7, 10, 12, 17, 27, 32, 34, 36 (maximum 54 puncte)
Ritmicitatea durerii: 4, 8, 13, 15, 18, 22, 23 (maximum 42 puncte)

5.2. Tabele pentru aprecieri neurologice

după Rauschelbach/Jochheim (1997)

5.2.0.1. Creierul

	DCM în %	DCM în % în AP	DCM în % în APV
Leziuni cerebrale			
cu uşoară afectare a potenţialului (performanţelor)	30-40	10-20	10
cu afectare medie a potenţialului	50-60	30-50	20-50
cu afectare gravă a potenţialului	70-100	60-100	60-100
Efecte izolate ale leziunilor cerebrale			
Leziuni cerebrale cu tulburări psiho-organice (în funcţie de felul lor – scăderea performanţelor cerebrale)		30-100	
uşoare	30-40	20-40	
medii	50-60	30-50	
grave	70-100	50-100	

DCM – diminuarea capacităţii de muncă
AP – asigurări publice
APV – asigurări private

	DCM în %	DCM în % în AP	DCM în % în APV
Leziuni cerebrale cu tulburări centrale vegetative		10-40	
uşoare	până la 30	până la 30	
medii şi cu atacuri sincopale izolate	40	până la 50	
cu atacuri sincopale frecvente sau cu efecte grave asupra stării generale	50	până la 80	
Leziuni cerebrale cu tulburări de coordonare şi de echilibru de proveniență cerebeloasă în funcţie de capacitatea de utilizare a membrelor	30-100	20-100	30-100
Leziuni cerebrale cu atacuri focale (de ex. afazie, apraxie, agnosie)			
uşor (de ex. afazie restantă)	30-40	pînă la 40	
mediu (de ex. afazie medie mixtă)	50-80	până la 60	
grav (de ex. afazie totală până la afazie totală mixtă) (de ex. afazie globală)	90-100	70-100	
Leziuni ale creierului cu paralizii parţiale şi fruste			30-80
uşoare	30	30-40	
medii până la grave		(50-70)	
hemipareze	1)		
Paralizii parţiale şi paralizii ale membrelor			
fruste	1)	30	
medii	1)	40-50	
grave până la totale	1)	60-80	
crize epileptice (în funcţie de tip, gravitate, frecvenţă şi repartiţia zilnică		40-100	40-100
foarte rar (crize grave, cu pauze de mai mult de un an; crize uşoare cu pauze de luni)	40	30	
rar (crize grave cu pauze de luni; crize uşoare cu pauze de săptămâni	50-60	40	
frecvenţă medie (crize grave cu pauze de săptămâni; crize uşoare cu pauze de zile)	60-80	50-60	
des (crize grave săptămânale sau serii de crize generalizate clonice (cârcei, convulsii), de crize focale grave sau multifocale; crize uşoare zilnice)	90-100	70-100	
lipsa crizelor după trei ani cu necesitatea continuării tratamentului anticonvulsivant (din cauza existenţei pericolului de recidivă 2)	30	20	20
Comoţie cerebrală dacă urmările durează cel puţin ½ an			
în primul an după atac	10-20		
în al doilea an după atac	0-10		

1) DCM se deduce din afecţiunile membrelor şi paraliziile periferice
2) Suferinţa cauzată de un atac se consideră încheiată, dacă pe parcursul a trei ani – fără medicaţie – nu apar alte atacuri. Fără leziuni cerebrale dovedite nu se acceptă DCM (precizări legislative germane)

5.2.0.2. *Funcţia vizuală*

	DCM în %	DCM în % în AP	DCM în % în APV
Pierderea vederii sau orbire la ambii ochi	100	100	100
Pierderea vederii sau orbire la un ochi	30	25	50
Paralizia pleoapei superioare			
cu închiderea totală a ochiului	30	20	
Altele	10-20	5-10	
Paralizia unilaterala muşchilor oculomotori			
cu ocluzie palpebrală completă	30	25	
Altele	10-20	10	
Paralizia nervului oculomotor comun		10-30	
Paralizia nervului trochlear		10-20	
Paralizia nervului abducens		10-20	
Diplopie în toate direcţiile fără compensare		20	
Hemianopsie totală bilaterală		40	
omonimă	40	40	60
bitemporală	30	25	35
binazală	10	10	15
Hemianopsie omonimă bilaterală			
porţiunea superioară a feţei	20	20	25
porţiunea inferioară a feţei	30	30	35

5.2.0.3. *Capul*

	DCM în % în AP	DCM în % în APV
Lipsa structurii osoase a calotei craniene, fără disfuncţii cerebrale	30	10-40
Cicatrici craniene cu evidentă pierdere de masă osoasă, fără a afecta funcţiile cerebrale		
Mici sau mai mari pierderi de substanţă osoasă craniană (chiar acoperite cu ţesuturi epicraniene)	0-10	
Fractura arcadei şi a osului malar		0-15
Facies desfigurat		
puţin important	10	10-30
Altele	20-30	10-30
grav (respingător)	50	20-50
Pareză facială (periferică)		
Unilaterală		10-30
sechelă cu minimă implicaţie estetică	0-10	10
sechelă importantă sau contracţii	20-30	20
sechelă completă cu hemispasm	40	30
Bilaterală		
paralizie completă	50	30-50
Disfuncţii de sensibilitate facială		
uşoare	0-10	
importantă, incluzând sfera orală	20-30	
Nevralgii ale feţei (de ex. nevralgia de trigemeni)		5-80
uşoare (rare, dureri uşoare)	0-10	
medii (dureri uşoare până la medii care pot fi declanşate chiar de iritaţii mici)	20-40	
grave (dese, dureri puternice/crize paroxistice dureroase de mai multe ori pe lună)	50-60	
deosebit de grave (durata mare a durerilor puternice sau crize repetitive de mai multe ori pe săptămână)	70-80	
Migrene adevărate		0-50
în funcţie de frecvenţa şi durata atacurilor şi pregnanţa fenomenelor care le însoţesc (disfuncţii vegetative, simptome oculare, alte fenomene cerebrale iritative)		
forme uşoare (crize lunare)	0-10	
medii (crize mai dese, care durează una sau mai multe zile)	20-40	
forme grave (crize de lungă durată cu fenomene de acompaniament marcate, pauze de doar puţine zile)	50-60	
pierderea totală a mirosului (însoţită de tulburări ale recepţiei gustative)	15	10-15
Defecţiuni ale buzelor, cu salivaţie permanentă	20-30	20-30

5.2.0.4. *Tulburări de vorbire (de fonație)*

	DCM în % în AP	DCM în % în APV
Paralizie de nerv recurent		
Unilaterală		
compensată, cu voce bună		10-20
cu răgușeală permanentă	0-10	0-10
cu afonie	20-30	20
Bilaterală	50	30
în funcție de deficiențele de respirație și fonație		
necesitatea purtării permanente a unei canule	20-30	30-50
Deficiențe de articulare prin paralizia sau modificarea cavității bucale și a faringelui	50	40-50
vorbire inteligibilă		
vorbire greu inteligibilă	10	10
vorbire aproape de neînțeles	20-40	20-40
Bâlbâiala	50	50
ușoară		
medie	0	
limitată la anumite situații		
independentă de factori externi	10	
Gravă	20	10-30
	30-50	

5.2.0.5. *Măduva spinării şi coloana vertebrală*

	DCM în %	DCM în % în AP	DCM în % în APV
Afectarea completă a măduvei cervicale cu paralizia completă bilaterală a membrelor şi afectarea funcţiilor vezicii şi rectului	100	100	100
Afectarea măduvei toracale, lombare şi sacrate cu paralizia completă a membrelor inferioare şi disfuncţii ale vezicii şi rectului	100	80-100	100
Afectarea incompletă a măduvei cervicale cu paralizia parţială a membrelor inferioare şi superioare şi disfuncţii ale vezicii şi rectului	100	80-100	80-100
Afectarea uşoară, incompletă a măduvei cervicale cu deficite motorii şi sensibile bilaterale, fără afectarea vezicii şi rectului	30-60	30-60	30-60
Afectarea incompletă a măduvei toracale, lombare şi sacrate cu paralizia parţială a membrelor inferioare şi disfuncţii ale vezicii şi rectului	60-80	60-80	60-80
Afectarea incompletă a măduvei toracale, lombare şi sacrate cu paralizia membrelor inferioare, fără afectarea funcţiilor vezicii şi rectului	30-60	30-60	30-60
Disfuncţii ale vezicii şi rectului de cauză spinală		30-100	
Incontinenţă urinară			10-100
uşoare la efort (de ex. incontinenţă de stres de gradul I)	1-10		
diurnă şi nocturnă (de ex. incontinenţă de stres de gradul II-III)	20-40	10-40	
Incontinenţă urinară totală	50	50-100	
Pareza sfincterului anal			30
cu defecaţie involuntară rară	10		
altele	20-40	30	
Modificări degenerative ale coloanei vertebrale			
Disfuncţii prin discopatii			
cu afectarea uşoară a funcţiilor coloanei, uneori cu prezenţa unor disfuncţii nervoase şi musculare uşoare până la medii (de ex. sindromul umăr-braţ, sindromul lombar, ischialgie)	0-10		
cu afectarea funcţiilor coloanei vertebrale, şi cu dese disfuncţii nervoase şi musculare importante, recidivante, dar fără pareze	20-30		
limitare puternică, dureroasă a funcţiilor coloanei vertebrale	peste 30		

5.2.0.6. *Membrul superior*

dreapta = membrul superior îndemânatic, stânga = membrul superior opus

	DCM în % în AP	DCM în % în APV	APV
Plex brahial			
Paralizie totală	80	Dr. 75 St. 70	1/1
Paralizie superioară	50	Dr. 30-50 St. 25-45	
Paralizie inferioară	60	Dr. 66 2/3-75 St.60	
Nerv axilar	30	Dr. 30-60 St. 20-55	1/4
Nerv toracic lung	20	Dr. 25-30 St. 20-30	3/20
Nerv musculocutanat	20	Dr. 25 St. 20	3/10
Nerv radial			
Paralizie totală	30	Dr. 25-40 St. 20-40	2/5
Paralizie mediană	20	Dr. 25 St. 20-25	
Paralizie distală	20	Dr. 20 St. 15-20	
Nerv cubital			
Proximal	30	Dr. 25-33 1/3 St. 20-25	(1/3-)2/5
Distal	30	Dr. 20-30 St. 15-30	
Nerv median			
Proximal	40	Dr. 30-35 St. 25-35	(1/3-)2/5
Teritoriu distal de sensibilitate	30	Dr. 25-30 St. 20-25 Dr. 20 St. 15	
Nerv radial şi axilar	50	Dr. 60 St. 50	
Nerv radial şi cubital	50	Dr. 50-60 St. 40-50	3/5
Nerv radial şi median	50	Dr. 60 St. 50	3/5
Nerv cubital şi median	50	Dr. 60 St.50-60	3/5
Nerv radial, cubital şi median (proximal)		Dr. 75 St. 60-75	
Nerv radial, cubital şi median (distal)	60	Dr. 60 St. 50-60	

5.2.0.7. *Membrul inferior*

	DCM în %	DCM în % în AP	APV
Paralizie totală de plex lombosacrat unilateral	80	70-75	1/1
Nervul fesier		15-25	
Nervul fesier superior	20	15-20	1/5 – 1/3
Nervul fesier inferior	20	15-25	1/5-1/3
Nervul femuro-cutanat	10	0-10	
Nervul crural	40	30-40	2/5 – 1/2
Nerv ischiatic (proximal)	60	40-50	4/5
Nervul peroneu comun şi tibial	50	40-45	2/5 – 1/2
Nervul ischiatic şi fesier		60-70	
Nervul peroneu comun (SPE)	30	20-30	1/3 – 2/5
Nervul peroneal superficial	20	10-15	
Nervul peroneal profund	30	15-25	1/3
Nervul SPI	30	25-30	1/3 (-2/5)

6. BIBLIOGRAFIE

6.1 Monografii şi articole pe capitole

Generalităţi / Monografii

Brandt T, Dichgans J, Diener HC (Hrsg.) Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen (2. Auflage). Stuttgart: Kohlhammer, 1993.
Cervos-Navarro J, Ferszt R. Klinische Neuropathologie. Stuttgart: Thieme, 1989.
Hopf HCH, Poeck K, Schliack H (Hrsg.) Neurologie in Praxis und Klinik. Stuttgart: Thieme, 1992.
Lehmann-Horn F, Struppler A. Therapieschemata Neurolgie. München: Urban und Schwarzenberg, 1990.
Mumenthaler M, Mattle H. Neurologie (10. Auflage). Stuttgart: Thieme, 1996.
Poeck K. Neurologie (9. Aufl.). Berlin – Heidelberg – New York: Springer, 1994.

Cap. 1 Simptome şi sindroame

Baloh RW, Honrubia V. Clinical Neurophysiology of The Vestibular System. Philadelphia: F.A. Davis Company, 1979.
Brandt T, Büchele W. Augenbewegungsstörungen. Stuttgart – New York: Gustav Fischer Verlag, 1983.
Brandt T. Vertigo. Its multisensory syndromes. London: Springer, 1991.
Duus P. Neurologisch-topische Diagnostik. Stuttgart: Thieme, 1980.
Glaser JS. Neuro-Ophthalmology. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1990.
Hartje W, Poeck K (Hrsg.) Klinische Neuropsychologie. 3. Auflage. Stuttgart: Thieme, 1997.
Heilman KM, Valenstein E (Hrsg.) Clinical Neuropsychology. 2nd ed. New York – Oxford: Oxford University Press, 1985.
Huber G. Psychiatrie. Stuttgart – New York: Schattauer, 1987.
Jörg J. Rückenmarkerkrankungen. Weinheim: VCH, 1992.
Leigh RJ, Zee DS. The Neurology of Eye Movements. Philadelphia: F.A. Davis Company, 1991.
Lezak MD. Neuropsychological Assessment. New York – Oxford: Oxford University Press, 1983.
Lishman WA. Organic Psychiatry. 3. Auflage. Oxford: Blackwell Science, 1998.
Lücking CH, Wallesch CW. Phänomenologie und Klinik der Bewußtseinsstörungen. In: Hopf HCH, Poeck K, Schliack H (Hrsg.) Neurologie in Praxis und Klinik. 2. Auflage Stuttgart – New York: Thieme, 1993: II. 2.1-2.33.
Poeck K. Hrsg. Klinische Neuropsychologie. 2. Aufl. Stuttgart – New York: Thieme, 1989.
Schenck E. Neurologische Untersuchungsmethoden. Stuttgart: Thieme, 1992.
Schnider A. Verhaltensneurologie. Stuttgart: Thieme, 1997.

Cap. 2 Boli neurologice

Cap. 2.1/2.2 Boli cerebrovasculare şi etiologia infarctelor cerebrale

Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM (Hrsg.) Stroke (2nd ed.). New York: Churchill Livingstone, 1992.
Current Opinion in Rheumatology 1994; 6: 1 -49.
Current Opinion in Rheumatology 1995; 7: 1 -44.

Feldmann E (Hrsg.) ŞReview-Heft zu Antiphosholipid-Antikörper-Syndromţ. Stroke (Suppl.) 1992; 23 (2): 11-137.
Hacke W, Hennerici M, Gelmers HJ, Krämer G. Cerebral Ischaemia. Berlin: Springer, 1989.
Hacke W (Hrsg.) NeuroCritical Care. Berlin – Heidelberg – New York: Springer, 1994.
Jayne DRW, Davies MJ, Fox CJV, Black CM, Lockwood CM. Treatment of systemic vasculitis
with pooled intravenous immunoglobulin. Lancet 1991; 337: 1137-1139.
Klippel JH, Dieppe PA. Rheumatology. London: Mosby, 1994.
Schumacher HR, Klippel JH, Koopman WJ. Primer on the Rheumatic Diseases. Atlanta: Arthritis Foundation, 1993.
The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Vasculitis. Arthritis Rheum 1990; 33: 1065-1144.
Warlow CP, Dennis MS, van Gijn J, Hankey GJ, Sandercock PAG, Bamford JM, Wardlow J. Stroke. A practical guide to management. Oxford: Blackwell Science Ltd., 1996.

Cap. 2.3 Boli infecţioase şi inflamatorii

Bamborschke S. Überwiegend subakut verlaufende entzündliche Erkrankungen des ZNS. Aktuelle Neurologie 1993; 20: 89-95.
Daschner F. Antibiotika am Krankenbett (8. Auflage). Berlin – Heidelberg – New York: Springer, 1996.
Pfister HW. Akut entzündliche Erkrankungen des Zentralnervensystems. Aktuelle Neurologie 1993; 20: 83-88.
Poser S. Chronisch entzündliche Erkrankungen des zentralen Nervensystems. Aktuelle Neurologie 1993; 20: 96-101.
Prange H (Hrsg.) Infektionskrankheiten des ZNS. London, Glasgow, Weinheim: Chapman Hall, 1995.
Schlossberg D. Infections of the nervous system. New York: Springer, 1990.
Whithley RJ. Viral encephalitis. N Engl J Med 1990; 323: 242-250.

Cap. 2.4 Boli demielinizante

Heckl RW. Multiple Sklerose. Stuttgart: Thieme, 1994.
Kesselring J. Multiple Sklerose. Stuttgart: Kohlhammer, 1993.
Shapiro RT. Symptom management in multiple sclerosis. Ann Neurol 1994; 36: S123-S129.

Cap. 2.5 Sindroame paraneoplazice

Anderson NE, Cunningham JM, Posner JB. Autoimmune pathogenesis of paraneoplastic neurological syndromes. Critical reviews in neurobiology 1987; 3: 245-299.
Clouston P, Saper C, Arbizu T, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration. III. cerebellar degeneration, cancer, and the Lambert-Eaton myasthénie syndrome. Neurology 1992; 42: 1943-1950.
Dalmau J, Graus F, Rosenblum M, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalo-myelitis/sensory neuronopathy. A clinical study of 71 patients. Medicine 1992 ; 71: 59 – 72.
Hammack J, Kotanides H, Rosenblum M, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration. II. clinical and immunological findings in 21 patients with Hodgkirf's disease. Neurology 1992; 42: 1938-1943.

Moll JW, Antoine JC, Brashear HR, et al. Guidelines on detection of paraneoplastic anti-neuronal-specific antibodies. Neurology 1995; 45: 1937-1941.
Peterson K, Rosenblum M, Kotanides H, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration. I. A clinical analysis of 55 anti-Yo antibody-positive patients. Neurology 1992; 42:1931 -1937.

Cap. 2.6 Tumori

Kaye AH, Laws ER. Brain tumors. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1995.
Kleihues P, Burger PC, Scheithauer PW. The new WHO Classification of brain tumors. Brain Pathology 1993; 3: 255-268.
Levin VA, Gutin PH, Leibel S. Neoplasms of the central nervous system. In: DeVita VT, Hellmann, S, Rosenberg SA (Hrsg.) Cancer. 4th ed. Philadelphia: Lippincott, 1993.
Rieder G. Primäre intrakranielle und spinale Tumoren im Erwachsenenalter. In: Brandt, Dichgans J, Diener HJ (Hrsg.) Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Stuttgart – Berlin: Kohlhammer, 1993.
Youmans JR. Neurological surgery. 3rd ed., Vol.5. Philadelphia: Saunaers, 1990.

Cap. 2.7 Boli cu manifestări paroxistice

Matthes A, Schneble, H. Epilepsien. Stuttgart: Thieme, 1992.
Schmidt D. Pharmakotherapie der Epilepsien. München: B. Zuckschwerdt, 1993.
Sonnen AEH. Essentials of Epilepsy. 5th Edition. Dutch Federation against Epilepsy, 1992.

Cap. 2.8 Tulburări asociate somnului şi tulburări respiratorii

Cap. 2.9 Boli degenerative

Bauer J. Klinische Diagnostik und Therapiemöglichkeiten der Demenz vom Alzheimer-Typ. Fortschr Neurol Psychiat 1994; 62: 417-432.
Förstl H, Baldwin B. Pick und die fokalen Hirnatrophien. Fortschr Neurol Psychiat 1994; 62:345-355.
Kloß TM, Maleßa R, Weiller C, et al. Vaskuläre Demenz im Wandel – eine Übersicht zur vaskulären Demenz von zurückliegenden zu neuen Konzepten. Fortschr Neurol Psychiat 1994; 62: 167-219.
Rowland LV, Hrsg. Amyotrophic Lateral Sclerosis and other Motor Neuron Diseases. New York: Raven Press, 1991.

Cap. 2.10 Boli ale ganglionilor bazali

Conrad B, Ceballos-Baumann AO. Bewegungsstörungen in der Neurologie. Richtig erkennen und behandeln. Stuttgart-New York: Thieme, 1996.
Stern MB, Koller WC. Parkinsonian Syndromes. New York-Basel-Hong Kong: Marcel Dekker, 1993.
Marsden CD, Fahn S. Movement Disorders Bd. 3. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1994.
Jankovic J, Tolosa E. Parkinson's Disease and Movement Disorders. Baltimore: Williams Wilkins, 1993.

Cap. 2.11 Boli ale măduvei spinării

Bien S, Voigt K. Spinale vaskuläre Malformationen und interventionelle Neuroradiologie im Spinalbereich. In: Brandt T, Dichgans J, Diener HC (Hrsg.) Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Stuttgart: Kohlhammer, 1993: 451 -460.
Jörg J. Rückenmarkerkrankungen. Weinheim: VCH, 1992.
Hertel G, Ricker K. Die Syringomyelie. In: Hopf HC, Poeck K, Schliack H (Hrsg.) Neurologie in Praxis und Klinik. II. Band. 2. Aufl. Stuttgart – New York: Thieme, 1993: 1.65-1.75.
Nordli DR, Bello JA, de Vivo DC. Myelitis. In: Schlossberg D (Hrsg.) Infections of the nervous system. New York: Springer, 1990.

Cap. 2.12 Malformaţii şi tulburări dobândite perinatal

Cervos-Navarro J. Degenerative und metabolische Erkrankungen. In: Doerr W, Seifert G (Hrsg.) Spezielle pathologische Anatomie, Bd. 13 Pathologie des Nervensystems. Berlin – Heidelberg: Springer, 1991.
Resnick D. Diagnosis of bone and joint disorders, Vol. 2, 3rd edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1995.

Cap. 2.13 Tulburări de circulaţie ale LCR

Dauch WA, Zimmermann R. Der Normaldruck-Hydrozephalus. Fortschr Neurol Psychiatr 1990; 58: 178-190.
Hakim S, Adams RD. The special clinical problem of symptomatic Hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid hydrodynamics. J Neurol Sci 1965; 2: 307-327.
Schurr PH, Polkey CE. Hydrocephalus. Oxford: University Press, 1993.
Lee KR, Hoff JT. Intracranial Pressure. In: Youmans JR (Hrsg.) Neurological Surgery. Philadelphia: Saunders, 1996.
Black PM. Hydrocephalus in adults. In: Youmans JR (Hrsg.). Neurological Surgery. Philadelphia: Saunders, 1996.

Cap. 2.14 Boli metabolice

Aicardi J. The inherited leukodystrophies: a clinical overview. J Inherit Metab Dis 1993; 16: 733-743.
DiMauro S, Moraes CT. Mitochondrial encephalomyopathies. Arch Neurol 1993; 50:1197-1208.
Johns DR. Mitochondrial DNA and Disease. N Engl J Med 1995; 333: 638-644.
Lockwood AH. Hepatic Encephalopathy. Boston: Butterworth – Heinemann, 1992.
Raskin NH. Neurological Complications of Renal Failure. In: Aminoff MJ (Hrsg.) Neurology and General Medicine. New York: Churchill – Livingstone, 1995.
Shapiro AHV, DiMauro S. Mitochondrial Disorders in Neurology. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1994.
Wallace DC. Disease of the mitochondrial DNA. Annu Rev Biochem 1992; 61: 1175 -1212.

Cap. 2.15 Avitaminoze

Adams JH, Duchen LW (Hrsg.) Greenfield's Neuropathology, 5th ed. Oxford – New York: University Press, 1992.

Neundörfer B. Neurologische Störungen bei Hyper- und Hypovitaminosen. Nervenarzt 1980:51:207-216.
Dieterich M. Vitaminstoffwechselstörungen. In: Brandt T, Dichgans J, Diener HC (Hrsg.) Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen (2. Auflage). Stuttgart: Kohlhammer, 1993.

Cap. 2.16 Boli datorate ingerării de alcool şi droguri -

Jellinek EM. The disease of alcoholism. New Haven: Yale University Press, 1960.
Schuchardt V, Bourke DL. Alcoholic Delirium and Other Withdrawal Syndromes. In: Hacke W (Hrsg.) NeuroCritical Care. Berlin – Heidelberg – New York: Springer, 1994: 846-855.

Cap. 2.17 Intoxicaţii

Balfour DJ (Hrsg.) Psychotropic Drugs of Abuse. International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics. New York: Pergamon Press, 1990. Goldstein A. Molecular and Cellular Aspects of Drug Addictions. New York: Springer, 1989.

Cap. 2.18 Afecţiuni traumatice

Greenberg J, Brawanski A. Cranial Trauma. In: Hacke W (Hrsg.) NeuroCritical Care. Berlin: Springer, 1994.
Miller DJ. Head Injury (Review). J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993; 56: 440-447.
Piek J, Bock WJ, Vollmer DG. Spinal Trauma. In: Hacke W (Hrsg.) NeuroCritical Care. Berlin: Springer, 1994.
Poremba M. Schädelhirntrauma. In: Brandt T, Dichgans J, Diener HC (Hrsg.) Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Stuttgart: Kohlhammer, 1993.

Cap. 2.19 Polineuropatii

Dyck PJ, Thomas PK (Hrsg.) Peripheral Neuropathy. Philadelphia: Saunaers, 1993.
Ludin HP, Tackmann W. Polyneuropathien. Stuttgart: Thieme, 1984.
Neundörfer B. Polyneuritiden und Polyneuropathien. Weinheim: edition medizin, 1987.

Cap. 2.20 Leziunile nervilor periferici

Mumenthaler M, Schliack H. Läsionen peripherer Nerven. Stuttgart: Thieme, 1993.
Schenck E, Neurologische Untersuchungsmethoden. Stuttgart: Thieme, 1985.

Cap. 2.21 Bolile nervilor cranieni

Duus P. Neurologisch-topische Diagnostik. Stuttgart: Thieme,
Glaser JS. Neuro-ophthalmology. Philadelphia: Lippincott Company, 1990.
Leblanc A. The Cranial Nerves. Berlin: Springer – Verlag, 1995.
Leigh RJ, Zee DS. The Neurology of Eye Movements. Philadelphia: F.A. Davis Company, 1991.
Grehn F, Leydhecker, W. Augenheilkunde. Berlin: Springer, 1995.

Cap. 2.22 Miopatii și boli neuromusculare

Beckmann, R. Dystrophische Myopathien. In: Flügel KA (Hrsg.) Neurologische und psychiatrische Therapie. Erlangen: Perimed – Verlag, 1987.
Engel AG, Banker BQ, Myology. New York: McGraw – Hill, 1986.
Jerusalem F, Zierz S. Muskelerkrankungen, 2. Aufl. Stuttgart: Thieme, 1991.
Pongratz DE, Reimers CD, Hahn D, Nagele M, Müller-Felber W. Atlas der Muskelkrankheiten. München: Urban Schwarzenberg, 1990.
Walton, J. Disorders of Voluntary Muscle, 5th edition. Edinburgh: Churchill – Livingstone, 1986.

Cap. 2.23 Boli ale sistemului nervos autonom

Bannister R, Mathias CJ. Autonomie Failure, 3rd edition. Oxford: University Press, 1992. Low PA (Hrsg.) Clinical Autonomie Disorders. Boston – Toronto – London: Little, Brown Company, 1993.

Cap. 2.24 Sindroame dureroase

Egle UT, Hoffmann SO (Hrsg.) Der Schmerzkranke: Grundlagen, Pathogenese, Klinik und Therapie chronischer Schmerzsyndrome aus bio-psycho-sozialer Sicht. Stuttgart – New York: Schattauer, 1993.
Göbel H. Kopfschmerzen. Heidelberg: Springer, 1994.
Low PA (Hrsg.) Clinical Autonomie Disorders. Boston: Little, Brown Company, 1993. Raj PP (Hrsg.) Current Review of Pain. Philadelphia: Current Medicine, 1994.
Soyka D. Kopfschmerz. Weinheim: VCH, 1989.
Thoden U. Neurogene Schmerzsyndrome. Stuttgart: Hippokrates, 1987.
Wall PD, Melzack R (Hrsg.) Textbook of Pain. 3rd edition. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1994.
Zenz M, Jurna I (Hrsg.) Lehrbuch der Schmerztherapie. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1993.

Cap. 2.25 Tulburări funcționale de etiologie necunoscută

Cap. 2.26 Boli neuro-ortopedice

Jörg J, Breuer HP, Menger H. Kreuz- und Beinschmerzen ("Ischialgie") aus neurologischer Sicht. Deutsches Ärzteblatt 1994; 91 A: 45-52
Krämer J. Bandscheibenbedingte Erkrankungen. Ursachen, Diagnose, Behandlung, Vorbeugung, Begutachtung. Stuttgart: Thieme, 1986.
Travell J, Simons DG. Myofascial Pain and Dysfunction: The Triggerpoint Manual, Vol l. Baltimore: Williams and Wilkins, 1983.
Travell J, Simons DG. Myofascial Pain and Dysfunction: The Triggerpoint Manual, Vol 2. Baltimore: Williams and Wilkins, 1992.

Cap. 2.27 Medicina intensivă neurologică

Einhäupl KM. Neurologische Intensivmedizin. In: Brandt T, Dichgans J, Diener HC (Hrsg.) Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Stuttgart: Kohlhammer, 1993: 583-603.
Hacke W (Hrsg.) NeuroCritical Care. Berlin: Springer, 1994.
Plum F, Posner JB. Diagnosis of Stupor and Coma. Philadelphia: F.A. Davis, 1980.

Stöhr M, Brandt Th, Einhäupl KM. Neurologische Syndrome in der Intensivmedizin. Stuttgart: Kohlhammer, 1990.
Stöhr M, Riffel B, Pfadenhauer K. Neurophysiologische Untersuchungsmethoden in der Intensivmedizin. Heidelberg: Springer, 1991.

Cap. 3 Metode de diagnostic

Cap. 3.1 EEG

Niedermeyer E, Lopes da Silva F. Electroencephalography. Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields. München: Urban Schwarzenberg, 1982.
Stöhr M, Riffel B, Pfadenhauer K. Neurophysiologische Untersuchungsmethoden in der Intensivmedizin. Heidelberg: Springer, 1991.
Zschocke S. Klinische Elektroencephalographie. Heidelberg: Springer, 1995.

Cap. 3.2 EMG/ Electroneurografie

Hopf HC, Dengler R, Röder R (Hrsg.) Elektromyographie-Atlas. Stuttgart: Thieme, 1996. Ludin HP. Praktische Elektromyographie. Stuttgart: Enke, 1988.
Stöhr M und Bluthardt M, Atlas der klinischen Elektromyographie und Neurographie. Stuttgart: Kohlhammer, 1987.

Cap. 3.3 Potențiale evocate

Chiappa KH, Evoked Potentials in Clinical Medicine. 3. Auflage. Philadelphia – New York: Lippincott – Raven, 1997.
Maurer K, Lowitzsch K, Stöhr M. Evozierte Potentiale. Stuttgart: Enke, 1990.
Stöhr M, Dichgans J, Buettner UW, Hess CW, Altenmüller E. Evozierte Potentiale. 3. Auflage. Berlin – Heidelberg: Springer, 1996.

Cap. 3.4 Bazele diagnosticului cu ultrasunete la arterele cervico-cerebrale

von Büdingen HJ, von Reutern GM. Ultraschalldiagnostik hirnversorgender Arterien. Stuttgart: Thieme, 1993.
Widder B. Doppier- und Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien. Heidelberg: Springer, 1995.

Cap. 3.5 Diagnosticul LCR

Andersson M, Alvarez-Cermeno J, Gernadrdi G et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994; 57: 897-902.
Felgenhauer K. Klinisch-neurochemische Diagnostik entzündlicher Erkrankungen des Nervensystems. Akt Neurol 1993; 20: 77-82.
Fishman RA. Cerebrospinal fluid in diseases of the nervous system. Philadelphia: Saunders, 1992.
Reiber HO, Felgenhauer K. Protein transfer at the blood cerebrospinal fluid barrier and the quantitation of the humoral immune response within the central nervous system. Clin Chim Acta 1987; 163: 319-328.
Reiber HO. Aktuelle Methoden der Liquoranalytik. Labormedizin 1988; 12: 101-109.

Cap. 4 Metode terapeutice

Cap. 4.1 Metode de tratament şi profilaxie a accidentului vascular cerebral
A se vedea "Boli cerebrovasculare"

Cap. 4.2 Anticonvulsivante

Goodman Oilman A, Rail TW, Nies AS, Taylor P (Hrsg.) The Pharmacological Basis of Therapeutics. 8. Aufl. New York: McGraw-Hül, 1993.
Matthes A, Schneble H. Epilepsien. Stuttgart: Thieme, 1992.
Schmidt D. Pharmakotherapie der Epilepsien. München: W. Zuckschwerdt, 1993.
Sonnen AEH. Essentials of Epilepsy. 5. Aufl. Dutch Federation against Epilepsy, 1993. Wilson JD, Braunwald E, Martin JB, Fanci AS, Root RK, Petersdorf RG, Isselbacher KJ (Hrsg.) Harrison's Principles of Internal Medicine 12. Aufl. New York: McGraw – Hill, 1991.

Cap. 4.4 Imunosupresive şi imunomodulatoare

Gold R, Hartung HP. Therapie von Immunneuropathien. Akt Neurol 1993; 20: 147-160. Kaiser H, Kley HK. Cortisontherapie. 9. Auflage. Stuttgart: Thieme, 1992. Thornton CA, Griggs RC. Plasma exchange and intravenous immunoglobulin treatment of neuromuscular diseases. Ann Neurol 1994; 35: 260-268.

Cap. 4.5 Terapia durerii

Freye E. Opioide in der Medizin. Berlin – Heidelberg – New York: Springer, 1995.
Prithvi P. Hrsg. Current Review of Pain. Philadelphia: Current Medicine, 1994.
Wall PD, Melzack R. (Hrsg.) Textbook of Pain. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1989.
Zenz M, Jurna I (Hrsg.) Lehrbuch der Schmerztherapie. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1993.

Cap. 4.6 Terapia antialgică medicamentoasă

Meltzer HJ. Psychopharmacology: The third generation of progress. New York: Raven Press, 1987.
Breyer-Pfaff U, Gaertner H. Antidepressiva. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1987.

Cap. 5 Tabele şi scale

Cap. 5.1 Scale clinice de evaluare

Masur H. Skalen und Scores in der Neurologie. Stuttgart: Thieme, 1995.

Cap. 5.2 Tabele de pentru aprecieri neurologice

Rauschelbach HH, Jochheim KA. Das neurologische Gutachten. 3. Auflage. Stuttgart: Thieme, 1997.
Suchenwirth RMA (Hrsg.) Neurologische Begutachtung. Stuttgart: Fischer, 1987.

6.2. LUCRĂRI CITATE

1. ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study Group). Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. JAMA 1995; 273:1421-1428.
2. Adami S, Fossaluzza V, Gatti D, Fracassi E, Braga V. Bisphosphonate therapy of reflex sympathetic dystrophy syndrome. Ann Rheum Dis 1997; 56:201 -204.
3. Adams HP, Jr., Brott TG, Furlan AJ, Gomez CR, Grotta J, Helgason CM, et al. Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: a supplement to the guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. Circulation 1996; 94:1167-1174.
4. Adams HPJ, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke 1993; 24:35-41.
5. Adams RD, von Bogaert L, van der Hecken H. Striato-nigral degeneration. J Neuropathol Exp Neurol 1964; 23:584-608.
6. Adler CH, Sethi KD, Hauser RA, Davis TL, Hammerstad JP, Bertoni J, et al. Ropinirole for the treatment of early Parkinson's disease. The Ropinirole Study Group. Neurology 1997; 49:393-399.
7. Ahlskog JE, Wright KF, Muenter MD, Adler CH. Adjunctive cabergoline therapy of Parkinson's disease: comparison with placebo and assessment of dose responses and duration of effect. Clin Neuropharmacol 1996; 19:202-212.
8. Aicardi J. The inherited leukodystrophies: a clinical overview. J Inherit Metab Dis 1993; 16:733-743.
9. Alam SM, Kyriakides T, Lawden M, Newman PK. Methylprednisolone in multiple sclerosis: a comparison of oral with intravenous therapy at equivalent high dose. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993; 56:1219-1220.
10. Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ, Schwimmer JL, Schaaf JA. Clozapine-induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States. N Engl J Med 1993; 329:162-167.
11. Amlie-Lefond C, Kleinschmidt-DeMasters BK, Mahalingam R, Davis LE, Gilden DH. The vasculopathy of varicella-zoster virus encephalitis. Ann Neurol 1995; 37:784-790.
12. Andermann F, Andermann E. Excessive startle syndromes: startle disease, jumping, and startle epilepsy. [Review] [48 refs]. Adv Neurol 1986; 43:321 -338.
13. Andersen K, Launer LJ, Ott A, Hoes AW, Breteler MM, Hofman A. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs decrease the risk for Alzheimer's disease? The Rotterdam Study. Neurology 1995; 45:1441-1445.
14. Anderson NE, Cunningham JM, Posner JB. Autoimmune pathogenesis of paraneoplastic neurological syndromes. Critical reviews in neurobiology. Crit rev neurobio 1987; 3:245-299.
15. Andrews PI, McNamara JO. Rasmussen's encephalitis: an autoimmune disorder?. [Review] [46 refs]. Curr Opin Neurobiol 1996; 6:673-678.
16. Anonymous. Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Br Med J (Clin Res Ed) 1988; 296:320-331.
17. Anonymous. A multicenter trial of the efficacy of nimodipine on outcome after severe head injury. The European Study Group on Nimodipine in Severe Head Injury.] Neurosurg 1994; 80:797-804.
18. Anonymous. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomie failure, and multiple system atrophy. [Review] [0 refs]. J Neurol Sci 1996; 144:218-219.
19. Anonymous. Effect of lazabemide on the progression of disability in early Parkinson's disease. The Parkinson Study Group. Ann Neurol 1996; 40:99-107.

20. Anonymous. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee [see comments]. Lancet 1996; 348:1329-1339.

21. Anonymous. Practice advisory on the treatment of amyotrophic lateral sclerosis with riluzole: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 1997; 49:657-659.

22. Askanas V, Engel WK, Mirabella M. Idiopathic inflammatory myopathies: inclusion-body myositis, polymyositis, and dermatomyositis. Curr Opin Neurol 1994; 7:448-456.

23. Auer LM, Deinsberger W, Niederkorn K, Gell G, Kleinert R. Endoscopic surgery versus medical treatment for spontaneous intracerebral hematoma: a randomized study. J Neurosurg 1989; 70:530-535.

24. Austin J, Armstrong D, Fouch S, Mitchell C, Stumpf DA, Shearer L, et al. Metachromatic leukodystrophy (MLD). VIII. MLD in adults: diagnosis and pathogenesis. Arch Neurol 1968; 18:225-240.

25. Austin JH. Metachromatic form of diffuse cerebral sclerosis. III. Significance of sulfatide and other lipid abnormalities in white matter and kidney. Neurology 1960; 10:470-483.

26. Bach S, Noreng MF, Tjellden NU. Phantom limb pain in amputees during the first 12 months following limb amputation, after preoperative lumbar epidural blockade. Pain 1988; 33:297-301.

27. Baglan RJ, Marks JE. Soft-tissue reactions following irradiation of primary brain and pituitary tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1981; 7:455-459.

28. Bain PG, Findley LJ, Thompson PDG, Rothwell JC, Harding AE, Marsden CD. A study of hereditary essential tremor. Brain 1994; 117:805-824.

29. Barile L, Lavalle C. Transverse myelitis in systemic lupus erythematodes – the effect of iv pulse methylprednisolone and cyclophosphamide. J Rheumatol 1992; 19:370-372.

30. Barker R, Duncan J, Lees A. Subcutaneous apomorphine as a diagnostic test for dopaminergic responsiveness in parkinsonian syndromes. Lancet 1989; I:675

31. Barnett HJM, et al. Syringomyelia. Philadelphia: Saunders, 1973.

32. Barnsley L, Lord S, Bogduk N. Whiplash injury [see comments]. [Review] [231 refs]. Pain 1994; 58:283-307.

33. Barohn RJ, Amato AA, Sahenk Z, Kissel JT, Mendell JR. Inclusion body myositis: explanation for poor response to immunosuppressive therapy. Neurology 1995; 45:1302-1304.

34. Barolat G, Schwartzman R, Woo R. Epidural spinal cord stimulation in the management of reflex sympathetic dystrophy. Stereotact Funct Neurosurg 1989; 53:29-39.

35. Barron KD, Hirano A, Araki S, Terry RD. Experiences with metastatic neoplasms involving the spinal cord. Neurology 1959; 9:91-106.

36. Barthel A. Herpes zoster. In: Henkes H, Kölmel HW, editors. Die entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems. Landsberg: Ecomed Verlag, 1993:1 -*23*.

37. Barton PM. Piriformis syndrome: a rational approach to management. Pain 1991; 47:345-352.

38. Bateman DW, Kennedy P. Stiff-man syndrome: a rare paraneoplastic disorder? J Neurol Neurosurg Psychiatry 1990; 53:695-696.

39. Bates D. The management of medical coma. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993; 56:589-598.

40. Bates D, Caronna JJ, Cartlidge NEF, et al. A prospective study of non-traumatic coma: methods and results in 310 patients. Ann Neurol 1977; 2:211-220.

41. Bates DSAS. Subcutaneous sumatriptan during the migraine aura. Neurology 1994; 44:1587-1592.

42. Batson OA, Fantle DM, Stewart JA. Paraneoplastic encephalomyelitis: dramatic response to chemotherapy alone. Cancer 1992; 69:1291-1293.

43. Bauer J, Elger CE. Die akute Valproinsäure-Enzephalopathie. Akt Neurol 1993; 20:16-21.

Colecţia BIOS

A. Hufschmidt C.H. Lücking

NEUROLOGIE INTEGRALĂ

DE LA SIMPTOM LA TRATAMENT

Monografia cu denumirea originală „Neurologie compact” a fost un succes, în Germania epuizându-se rapid în librării.

Cititorii au apreciat-o pentru următoarele calităţi:

- **Compactă**
  - principii – atâtea câte sunt necesare;
  - cunoştinţe clinice – cât mai multe;
- **Completă**
  - toate maladiile şi sindroamele – toate metodele de diagnostic şi terapeutice;
  - toate problemele deosebite, de la terapia intensivă în neurologie, terapia durerii, neuroortopedie până la valorile normale;
- **Concretă**
  - precizie în prezentarea de ansamblu;
  - posibilitate de informare rapidă prin reducerea la un esenţial „dens”;
- **Consecventă**
  - stabilă, cu informaţii de actualitate;
  - orientată către practica medicală;
- **Compatibilă**
  - cu activitatea clinică;
  - cu o trecere rapidă în revistă;
  - cu pregătirea pentru examenele de specialitate;
- **„Condensată”**
  - exhaustivă şi sistematică şi pentru avansaţi, şi pentru specialişti;
  - cunoştinţe de specialitate în 480 de pagini.

Ediţia în limba română o face cunoscută neurologilor, neurochirurgilor şi specialiştilor din domenii înrudite, facilitând rapid legătura între simptom şi tratament.

Impresionează analiza critică a rezultatelor terapeutice şi diversitatea schemelor de tratament adaptate particularităţilor cazurilor.

Am realizat versiunea în limba română a celei de-a doua ediţii cu speranţa unui impact favorabil asupra specialiştilor.

Prof.Dr. C.D. Popescu
Coordonatorul ediţiei în limba română

BIOS
Editura POLIROM
www.polirom.ro

ISBN 973-683-988-5
9 789736 839887